

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologia della Chimica Industriale

Sintesi enantioselettiva di atropisomeri non-biarilici via organocatalisi: alchilazione di Friedel-Crafts asimmetrica tra indenoni 4-sostituiti e β -naftoli.

TESI DI LAUREA SPERIMENTALE

CANDIDATO

Giacomo Filippini

RELATORE

Prof. Paolo Righi

CORRELATORE

Dr. Giorgio Bencivenni

Sessione II

Anno Accademico 2012-2013

SOMMARIO

INTRODUZIONE

- CHIRALITÀ E SINTESI ASIMMETRICA
- CHIRALITÀ ASSIALE
- ORGANOCATALISI ASIMMETRICA
- AMMINOCATALISI
- CATALISI CON AMMINE PRIMARIE

SCOPO DEL PROGETTO

RISULTATI E DISCUSSIONE

- PUNTO DI PARTENZA
- SUBSTRATI DELLE PROVE ORGANOCATALITICHE
- CATALIZZATORI DELLE PROVE ORGANOCATALITICHE
- ACIDI DELLE PROVE ORGANOCATALITICHE
- EFFETTO DELL'INGOMBRO SUL NAFTOLO
- EFFETTO DELL'INGOMBRO SULL'INDENONE
- EFFETTO DI UN DOPPIO INGOMBRO
- STATO DI TRANSIZIONE

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

PARTE SPERIMENTALE

“La teoria è quando si sa tutto e niente funziona. La pratica è quando tutto funziona e nessuno sa il perché. Noi abbiamo messo insieme la teoria e la pratica: non c'è niente che funzioni e nessuno sa il perché.”

A. Einstein

ABSTRACT

The Friedel-Crafts (F-C) reaction represents one of the most important powerful ways for the generation of a new C-C bond between an electron-rich aromatic system and a suitable electrophile. During the last few years organocatalysis has been demonstrated to be a suitable strategy to realize this venerable transformation in an enantioselective fashion. Concerning aminocatalytic strategies, F-C reactions have been intensively studied on α,β -unsaturated aldehydes employing chiral secondary amines. On the other hand primary amines based on the structure of Cinchona alkaloids are privileged catalysts for the activation of ketones. In this thesis, the development of asymmetric F-C alkylation of suitable indenones via the iminium ion strategy is described. Opportune naphthols have been used as nucleophiles to obtain plausible biologically active compounds in good yield and stereocontrol.

La reazione di Friedel-Crafts (F-C) rappresenta una delle più importanti e potenti vie per generare un nuovo legame C-C tra un sistema aromatico elettron-ricco e un appropriato elettrofilo. Durante gli ultimi anni l'organocatalisi si è dimostrata essere un'appropriata strategia per realizzare questa importante trasformazione in maniera enantioselettiva. Per quanto riguarda l'amminocatalisi, la reazione di F-C è stata insistentemente studiata su aldeidi α,β -insature utilizzando ammine secondarie chirali, ma ammine primarie basate sulla struttura degli alcaloidi della cincona sono catalizzatori privilegiati per l'attivazione di chetoni. In questa tesi, viene descritto lo sviluppo di un'alchilazione di F-C asimmetrica di appropriati indenoni attraverso la strategia per ione imminio. Opportuni naftoli sono stati utilizzati come nucleofili per ottenere con buone rese e stereocontrollo composti con possibili attività biologiche.

ABBREVIAZIONI E SINONIMI

TLC: Thin Layer Chromatography

Boc: *tert*-Butossicarbonile

Cbz: *Benzil*-Ossicarbonile

r.t.: Temperatura Ambiente

n.d.: Non Disponibile

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

SOMO: Singly Occupied Molecular Orbital

NMR: Risonanza Magnetica Nucleare

DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

NOE: Nuclear Overhauser Effect

r.c.: Rapporto Conformazionale

ee%: Eccesso Enantiomerico

HPLC: High Pressure Liquid Chromatography

DCM: Diclorometano

THF: Tetraidrofurano

DMSO: Dimetilsolfossido

GS: Stato Fondamentale

TS: Stato di Transizione

AIBN: Azobisisobutirronitrile

NBS: N-Bromosuccinimide

DCC: N,N'-dicicloesilcarbodiimmide

TFA: Acido Trifluoroacetico

EXSY: Exchange Spectroscopy

PPA: Acido polifosforico

DIAD: Diisopropil azodicarbossilato

DPPA: Difenilfosforil azide

TEA: Trietil ammina

INTRODUZIONE

CHIRALITA' E SINTESI ASIMMETRICA

La chiralità, dal greco *χείρ* (*cheir*, mano), è in generale la proprietà di un oggetto di avere l'immagine speculare non sovrapponibile con se stesso, come avviene per esempio nel caso delle mani. L'oggetto che ha questa proprietà è quindi detto *chirale* e pare che questa parola fu conosciuta da Lord Kelvin nel 1904 durante una lezione, in cui disse: “Chiamerò ogni figura geometrica, o gruppo di punti, chirale, e dirò che ha chiralità, se la sua immagine riflessa in uno specchio piano, realizzato idealmente, non può essere portata a coincidere con se stessa.”¹ (Figura 1)

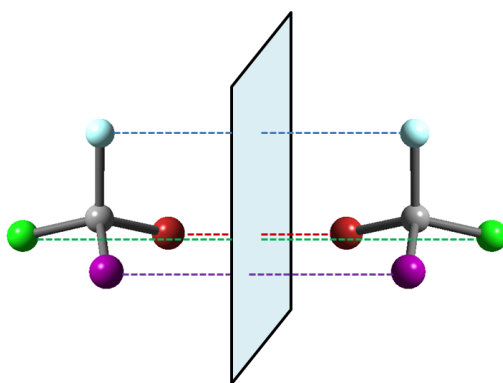


Figura 1 : Esempio di una molecola chirale

Le prime molecole chirali furono scoperte da Louis Pasteur nel 1848, durante i suoi studi di cristallografia, quando osservò che il deposito cristallino che si formava nelle botti di vino durante la fermentazione era composto in ugual quantità da cristalli destromorfi e levomorfi di sodio ammonio tartrato. Dopo averli separati osservò che le due forme deviavano il piano della luce polarizzata planarmente in modo opposto, uno a destra e l'altro a sinistra².

L'importanza della chiralità nella chimica è andata gradualmente crescendo negli ultimi decenni del ventesimo secolo e si è particolarmente accentuata nel corso degli anni novanta, tanto da far comparire nella letteratura scientifica la locuzione “chiral chemistry” per indicare la parte della chimica stessa che si occupa della preparazione e dello studio dei corrispondenti composti, nei loro aspetti teorici e applicativi.

L'interesse concettuale delle specie chirali nasce dall'osservazione, ben nota da tempo, dell'intrinseca chiralità di molte molecole coinvolte nei processi biologici e, più in generale, di molti sistemi naturali. La maggioranza delle biomolecole contiene atomi di carbonio asimmetrici o possiede una struttura tale da determinare l'esistenza (almeno in

linea di principio) di due isomeri ottici, immagini speculari l'uno dell'altro, non sovrapponibili. Tuttavia, è osservazione comune in natura che il funzionamento dei sistemi viventi è affidato prevalentemente a uno dei due possibili enantiomeri. Le interazioni tra molecole, macromolecole e supermolecole di interesse biologico sono spesso guidate da fenomeni di riconoscimento molecolare altamente stereospecifici, particolarmente sensibili al tipo di chiralità posseduta dai centri asimmetrici. Per esempio, la grande maggioranza degli organismi viventi utilizza proteine costituite da amminoacidi appartenenti alla serie L (levogiri poiché ruotano un fascio di luce polarizzata verso sinistra), in cui l'atomo di carbonio chirale è dotato di una data configurazione. Allo stesso modo, i monosaccaridi impiegati come fonte di energia e come costituenti dei polisaccaridi e degli acidi nucleici sono quelli appartenenti alla serie D (destrogiri poiché ruotano verso destra la luce polarizzata). La Figura 2 mostra un semplice diagramma di flusso per capire in che modo sono correlate fra di loro due strutture chimiche con la stessa formula brutta (isomeri).

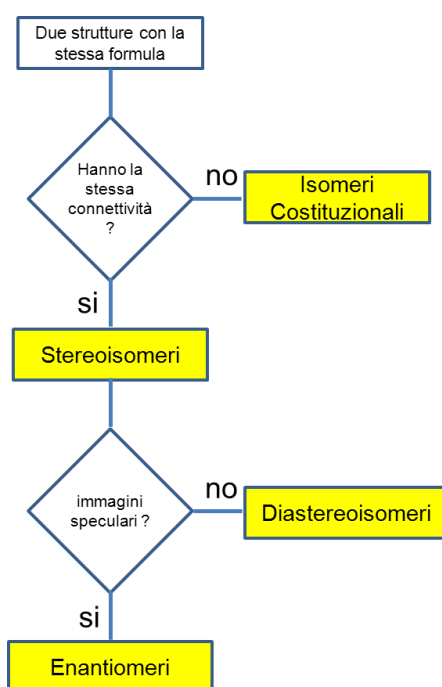


Figura 2: Diagramma di flusso per capire se due isomeri sono tra loro isomeri costituzionali, enantiomeri oppure diastereoisomeri.

La chimica di sintesi mira a preparare molecole chirali, poiché la loro struttura tridimensionale è la caratteristica fondamentale per le funzioni e proprietà della molecola stessa. Le molecole chirali sono molto utilizzate in campo farmaceutico e negli ultimi anni è aumentata la tendenza a sviluppare strategie sintetiche che mirano ad ottenere

direttamente un singolo enantiometro, quello con azione terapeutica, piuttosto che una miscela racemica e da questa isolare la forma di interesse. Per molti anni l'unico metodo per ottenere l'enantiomero di interesse è stato la risoluzione di racemati mediante utilizzo di un agente risolvente a chiralità nota, ma vista l'importanza di queste molecole d'interesse si stanno sviluppando nuove metodologie per la loro preparazione.

Attualmente l'industria farmaceutica realizza composti chirali principalmente mediante risoluzione di racemati, ma si avvale anche della sintesi dal chiral pool, ovvero sfruttando molecole naturali a chiralità definita disponibili in commercio come mattoni di base; da queste è infatti possibile realizzare, mediante opportune derivatizzazioni, prodotti d'interesse a chiralità nota. E' anche possibile trasformare, attraverso metodi biochimici o biologici che utilizzano enzimi o colture cellulari, substrati prochirali in prodotti di interesse. Queste tecniche sono estremamente efficienti in quanto, come noto, gli enzimi possiedono elevatissime selettività.

Negli ultimi anni si è sviluppato il concetto di sintesi asimmetrica, ovvero la possibilità di controllare la struttura spaziale delle molecole durante la loro formazione.

Una delle metodologie più largamente diffuse realizza tale trasformazione attraverso l'impiego di ausiliari chirali, ovvero composti otticamente attivi che inducono chiralità in composti prochirali che altrimenti formerebbero una miscela racemica se derivatizzati³. La rimozione dell'ausiliario chirale dal prodotto formato è un passaggio estremamente delicato e va attentamente considerato durante la progettazione e lo studio della sintesi.

Detto ciò, negli ultimi anni la catalisi asimmetrica, ha assunto un ruolo peculiare nella sintesi asimmetrica, in particolare la catalisi enantioselettiva è un approccio promettente per avere molecole chirali ad elevata purezza ottica in modo relativamente economico⁴. Questo sistema sfrutta l'utilizzo di catalizzatori enantiopuri che, vista la loro natura, possono essere in grado di guidare spazialmente l'approccio dei reagenti durante la formazione dello stato di transizione, selezionando quindi la forma enantiomerica d'interesse del prodotto.

Attualmente la catalisi asimmetrica è la miglior strategia per ottenere prodotti enantiomericamente arricchiti, in particolare con metallo-catalisi.

Tuttavia lo sviluppo della organocatalisi, ovvero l'utilizzo di piccole molecole organiche per promuovere reazioni, ha contribuito all'affermazione della catalisi asimmetrica come principale sistema per realizzare prodotti a definita chiralità.

CHIRALITA' ASSIALE

Alcune molecole sono chirali senza possedere alcun centro stereogenico. In queste molecole (Figura 3) la chiralità è il risultato della simmetria globale della molecola, che quasi sempre appartiene ad un gruppo di simmetria C_n , con le molecole appartenenti al gruppo di simmetria C_2 che rappresentano la stragrande maggioranza. Molte molecole che contengono assi di chiralità sono state a lungo utilizzate come catalizzatori, e uno degli esempi più famosi è il sistema binaftilico. A causa del grande ingombro sterico causato dalla vicinanza dei due anelli naftalenici, la rotazione attorno al legame tra le due posizioni alfa degli anelli è bloccata anche a temperature di molto superiori alla temperatura ambiente. La chiralità di questa classe di composti è dovuta quindi a una rotazione impedita lungo il legame che collega le due unità ariliche che desimmetrizza la molecola stessa; si parla quindi di “*atropisomerismo*” (dal greco *a* = *non* e *tropos* = *rotazione*)⁵. Lo stato fondamentale del binaftile e dei suoi derivati ha un angolo diedro tra i due piani, chiamato anche “angolo di morso” (bite angle) di solito superiore ai 45°. Quello che importa a livello di chiralità molecolare è che la rotazione bloccata del legame genera due atropisomeri di simmetria C_2 che sono enantiomeri tra loro. In passato i composti biarilici, sintetici o naturali, che presentano chiralità assiale come elemento stereogenico sono stati però spesso visti e trattati come delle “curiosità accademiche”.

In questo senso la chiralità viene definita “assiale” in quanto generata da un legame chimico attorno al quale la rotazione completa dei gruppi è bloccata (piccole oscillazioni sono invece sempre possibili), e che genera un angolo diedro di segno positivo oppure negativo. Nel campo della catalisi asimmetrica, numerosissimi binaftili o bifenili sono stati funzionalizzati con fosfine per preparare catalizzatori organometallici. Il più famoso esempio è quello del BINAP, che ha valso il premio Nobel 2001 a R. Noyori per il suo utilizzo come legante in complessi di rodio e rutenio per la idrogenazione catalitica asimmetrica.

In tempi più recenti numerosi organocatalizzatori basati sul sistema binaftilico sono stati utilizzati sotto forma di acidi fosforici per numerose tipologie di reazioni asimmetriche acido-catalizzate. L'interesse per questa classe di molecole è ulteriormente cresciuto quando studi a riguardo hanno dimostrato che la configurazione dell'asse biarilico è un fattore fondamentale nel determinare le proprietà farmacologiche di composti biologicamente attivi.

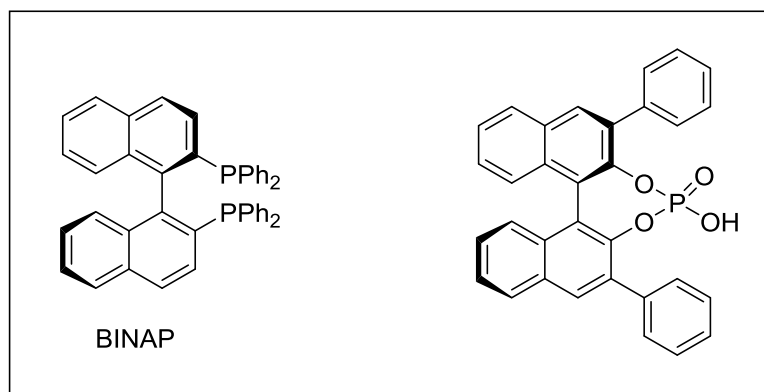


Figura 3: Esempio di sistemi che presentano chiralità assiale.

Una definizione arbitraria ma molto utilizzata di *atropisomeri* indica che due specie sono definibili tali quando risultano essere fisicamente separabili e presentano un tempo di mezza vita di almeno 1000 secondi (quasi 17 minuti) ad una data temperatura⁵.

Esiste infatti una barriera energetica necessaria per interconvertire un atropoisomero nell'altro e questa dipende da diversi fattori:

- 1) combinazione degli ingombri sterici dei sostituenti in prossimità dell'asse;
- 2) esistenza, lunghezza e rigidità di ponti intramolecolari;
- 3) esistenza di possibili meccanismi di atropisomerizzazione che portano a rotazione dell'asse chirale (tipicamente fenomeni chimici o fotochimici).

Tipicamente composti di questo genere vengono sintetizzati a partire da opportuni reagenti, attraverso reazioni di coupling mediate da complessi metallici (esempio: reazione di Suzuki tra un acido boronico e un alogenuro arilico). In questi sistemi l'asse chirale si viene a generare nella reazione durante la formazione del legame C-C. Ultimamente sono stati sviluppati anche dei sistemi organocatalitici che riescono a indurre in maniera stereoselettiva un legame arile-arile (non fermo) già presente nella molecola. Questi sistemi realizzano delle trasformazioni chimiche nell'intorno del legame di interesse che mirano ad aumentare l'ingombro in certe zone dello spazio per bloccare in una determinata configurazione il legame arilico presente.

In generale gli isomeri di tipo assiale sono quindi molecole che presentano, alle estremità di una struttura rigida e allungata (asse stereogenico), due coppie di sostituenti, ciascuno diverso dall'altro e anche all'interno della medesima coppia, in modo da presentarsi sfalsati se osservati lungo l'asse stereogenico.

Tipici esempi di composti che presentano chiralità di tipo assiale sono gli alleni, i sistemi binaftilici e gli alchiledencicloalcani. (Figura 4)

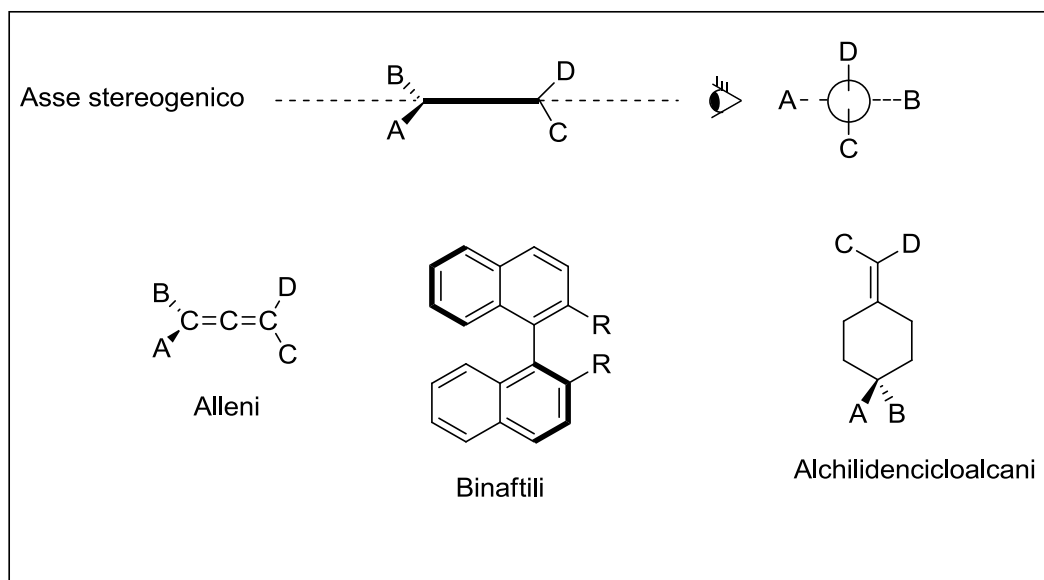


Figura 4: Alleni, binaftili e alchilidencicloalcani.

Queste molecole chirali, che non presentano un centro stereogenico convenzionale, non possono quindi essere descritte dal classico sistema di nomenclatura R/S.

Quasi sempre queste molecole possono essere ricondotte ad una struttura elicoidale, oppure a strutture a forma di vite. Per assegnare un descrittore al senso di torsione di tali strutture, si deve avere ben presente il concetto di angolo diedro, e del modo in cui se ne determina il segno. Un **angolo diedro** è quello che viene generato da due piani che si toccano lungo un lato, come ad esempio le pagine di un libro. Due punti qualunque posti su pagine diverse generano un angolo diedro (punti **a** e **d** in Figura 5).

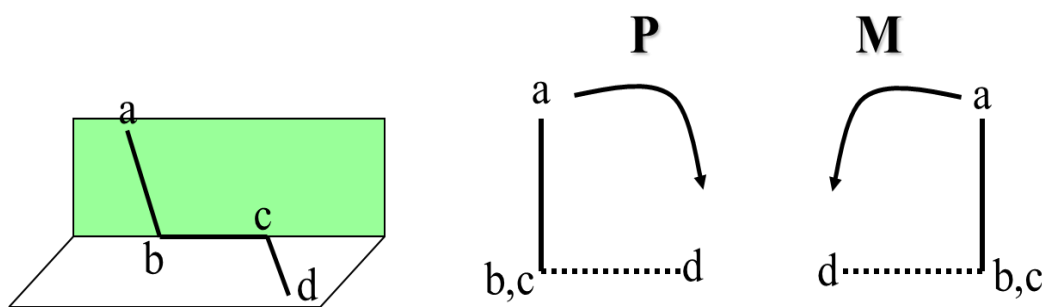


Figura 5: Schematizzazione dell'angolo diedro (1)

Un diverso modo di vedere un angolo diedro è quello di considerare tre vettori consecutivi nello spazio. I primi due vettori generano un piano mentre il terzo si muove al di fuori del piano generando l'angolo diedro. (Figura 6)

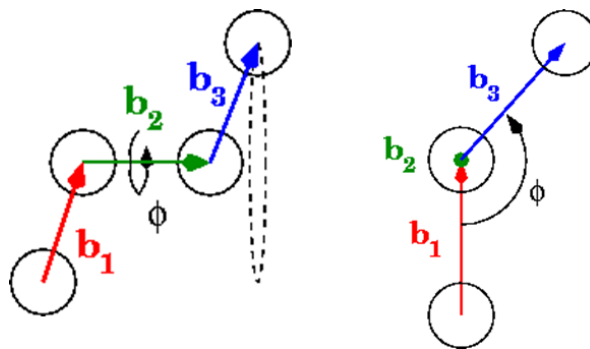


Figura 6: Schematizzazione dell'angolo diedro (2)

Per determinare il segno dell'angolo diedro si definiscono quattro punti in modo tale che i due punti centrali appartengano alla linea di giunzione dei piani (**b** e **c**), e i rimanenti due appartengano ai due differenti piani (**a** e **d**). A questo punto partendo dal punto **a** oppure **d** (è indifferente), e allontanandosi dal punto di osservazione si considera il piano che contiene i punti **a,b,c** e si osserva quale rotazione è necessaria per raggiungere **d**, utilizzando l'angolo minore possibile. Se la rotazione avviene in senso orario il diedro ha segno positivo (**P**), mentre se la rotazione è antioraria il diedro ha segno negativo (**M**). La IUPAC ha recentemente codificato la nomenclatura Δ (delta maiuscolo) per indicare la configurazione P e Λ (lambda maiuscolo) per indicare la configurazione M, anche se questa terminologia è tuttora poco diffusa. Dal punto di vista numerico, un angolo diedro viene definito tra -180° e $+180^\circ$, e non tra 0 e 360° . Si tenga inoltre presente che il verso positivo (orario) è contrario a quello della trigonometria standard, dove gli angoli positivi sono generati ruotando verso sinistra. Una seconda e cruciale caratteristica è che il segno di un angolo diedro è indipendente dal punto in cui si parte (**a** oppure **d**), mantenendo però la direzione in allontanamento dall'osservatore.

Guardando quindi l'asse, se ci si muove allontanandoci dal gruppo **a** verso il gruppo **d** con una rotazione in senso orario, l'elica è destrorsa e viene descritta come **P**. Una rotazione in senso antiorario implica un'elica sinistra (diedro negativo) e viene indicata come **M**. Come in tutte le questioni relative alla elicità, non importa da quale direzione viene considerato l'asse chirale, in quanto si arriva allo stesso descrittore.

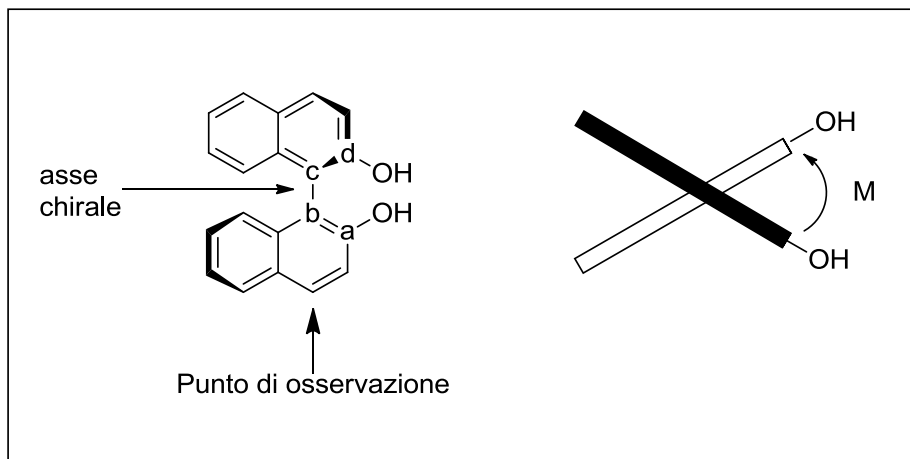


Figura 7: Determinazione del descrittore dell'asse chirale in un sistema binaftilico.

Nello specifico la configurazione assiale assoluta di sistemi biarilici può essere quindi definita attraverso l'analisi di proiezioni di Newman lungo l'asse. Dopo aver assegnato la priorità ai sostituenti *orto* (o *meta*) mediante le regole di priorità di C.I.P. (esempio: $A > B$, $A' > B'$), occorre definire l'angolo diedro presente tra i sostituenti a priorità maggiore nei due anelli, in questo caso **b** e **c** sono gli atomi di carbonio costituenti l'asse in esame, mentre **a** e **d** sono gli atomi di carbonio a cui sono legati i sostituenti che presentano priorità maggiore (A e A'), se la rotazione è antioraria l'asse viene definito M, mentre se la rotazione è oraria l'asse è definito P. (Figura 8)

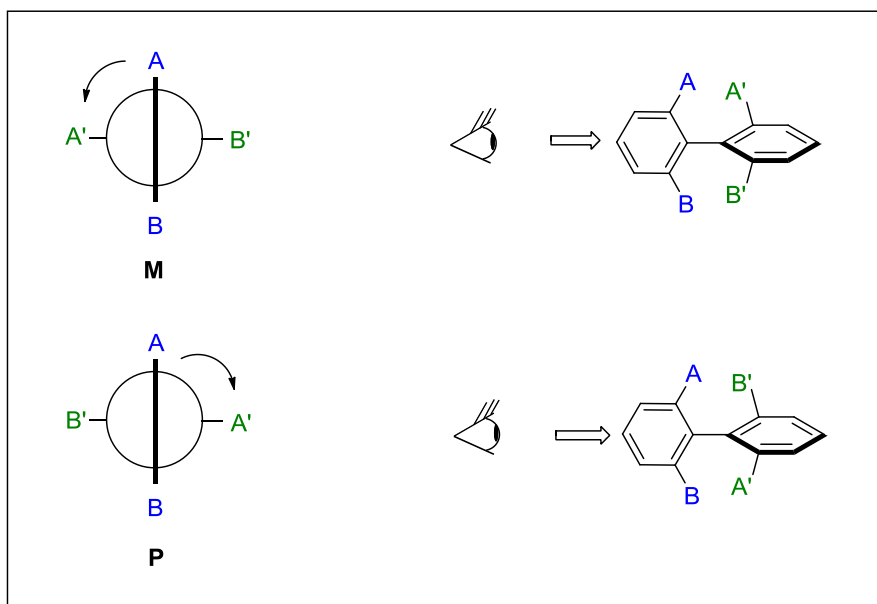


Figura 8: Assegnazione della configurazione assoluta dell'asse in specie biariliche chirali

Allo stesso modo, mediante la determinazione del segno dell'angolo diedro presente tra i sostituenti a priorità maggiore legati agli opposti estremi dell'asse stereogenico, è possibile assegnare la configurazione assoluta di altri sistemi che presentano chiralità assiale. (Figura 9)

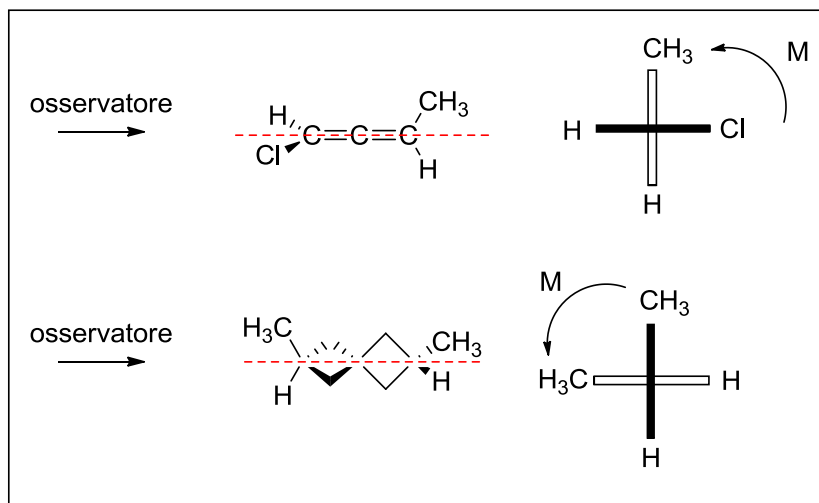


Figura 9: Determinazione della configurazione assoluta dell'asse chirale in composti di interesse.

Come detto sopra, l'angolo diedro è definito tra -180° e $+180^\circ$. Ci sono tuttavia alcuni casi in cui questa definizione non è sufficiente per distinguere tra loro due stereoisomeri. Prendiamo come esempio una molecola come una 2-metilnaftalina sostituita in posizione 1 da un carbonio stereogenico, e supponiamo che a causa dell'elevato ingombro sterico la rotazione attorno al legame naftalina-centro stereogenico (quindi attorno al legame sp^2-sp^3) sia bloccata. A seconda della disposizione dei tre gruppi legati al carbonio stereogenico avremo tre possibili stereoisomeri. (Figura 10)

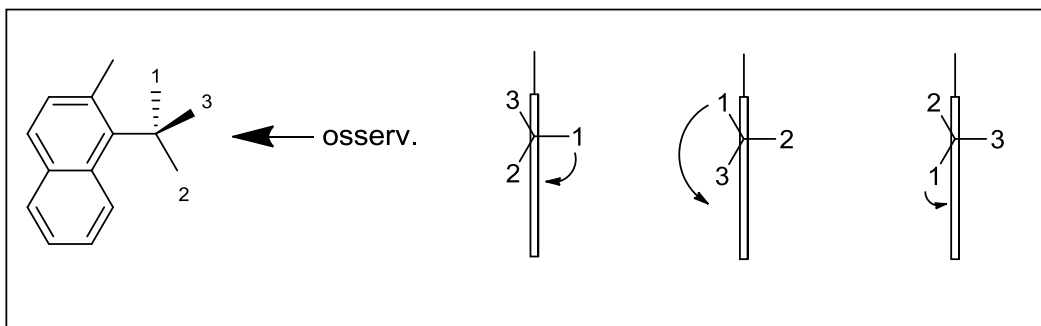


Figura 10: Possibili stereoisomeri della 2-metilnaftalina sostituita in posizione 1 con un carbonio stereogenico.

Nel primo caso il diedro è positivo per cui la chiralità assiale è di tipo P, negli altri due casi la chiralità è di tipo M, ma questa definizione non è sufficiente per differenziare i due stereoisomeri. In questo caso si utilizza quindi una differente nomenclatura che tiene conto anche del valore dell'angolo, oltre che del suo segno (Figura 11).

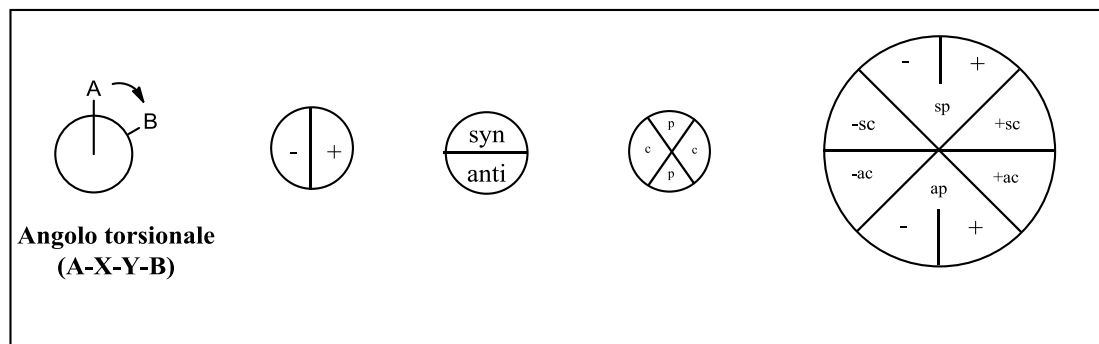


Figura 11: Definizione di angolo diedro, sin/anti e “periplanare” e “clinale”.

Alla definizione di angolo diedro (o torsionale) si aggiunge la definizione di sin/anti per indicare la metà superiore o inferiore del quadrante e “periplanare” e “clinale” per dividere in quattro parti l'angolo giro. Si ottengono quindi otto quadranti che vengono codificati da tre indicatori: il segno del diedro, sin/anti, periplanari/clinali (Tabella 1)

Tabella 1

Angolo diedro	Designazione
da 0° a +30°	+sp
da +30° a +90°	+sc
da +90° a +150°	+ac
da +150° a +180°	+ap
da -150° a -180°	-ap
da -90° a -150°	-ac
da -30° a -90°	-sc
da 0° a -30°	-sp

ORGANOCATALISI ASIMMETRICA

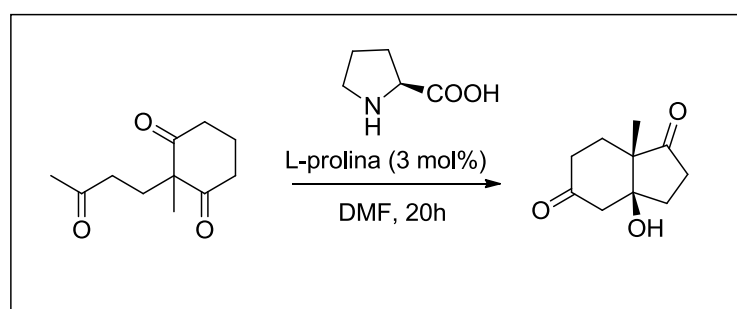
L'organocatalisi è una disciplina relativamente nuova,^{6,7} tuttavia attualmente è uno dei principali rami della catalisi enantioselettiva, assieme la catalisi enzimatica e organometallica. I vantaggi più rilevanti di questa metodologia risiedono nel fatto che i catalizzatori organici disponibili in forma enantiopura e definita, tipicamente non sono tossici, sono relativamente stabili nel tempo e in un'ampia gamma di condizioni operative. La natura chimica di questi composti fa sì che essi risultino essere estremamente "maneggiabili" e utilizzabili in condizioni di reazione meno drastiche rispetto ai catalizzatori metallici, senza la necessità di dover utilizzare atmosfere inerti e/o solventi anidri. Un ulteriore vantaggio di questa tipologia di catalizzatori risiede nel fatto che tipicamente hanno dei prezzi relativamente bassi.

La maggior parte degli organocatalizzatori sono di origine naturale come amminoacidi o alcaloidi, utilizzati tal quali od ottenuti da questi dopo semplici derivatizzazioni.

Tuttavia l'organocatalisi presenta alcuni limiti, come il basso turnover number (TON) dei catalizzatori, la necessità di utilizzare un alto carico catalitico (tipicamente dal 2 al 20%) e la limitata applicabilità a substrati che non presentano gruppi carbonilici.

Il primo esempio di una reazione organocatalitica asimmetrica è stato riportato da Fiske e Bredig nel 1912. Questi due chimici tedeschi riportarono che l'addizione di HCN alla benzaldeide viene accelerata da alcaloidi come la chinina e la chinidina e che le risultanti cianoidrine sono otticamente attive e di opposta chiralità. Sfortunatamente le rese ottiche ottenute in questi primi esempi erano basse e insufficienti a fini applicativi su larga scala di prodotti ad elevata purezza ottica.

I primi risultati incoraggianti sono stati ottenuti molti anni dopo, ovvero nei primi anni settanta quando gli studi di Hajos, Parrish, Eder, Sauer e Wiechert hanno evidenziato la capacità della L-prolina, un amminoacido naturale, di catalizzare in maniera enantioselettiva la reazione aldolica intramolecolare di un trichetone.⁸ (Schema 1)

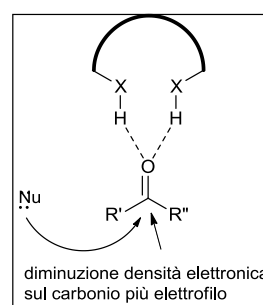
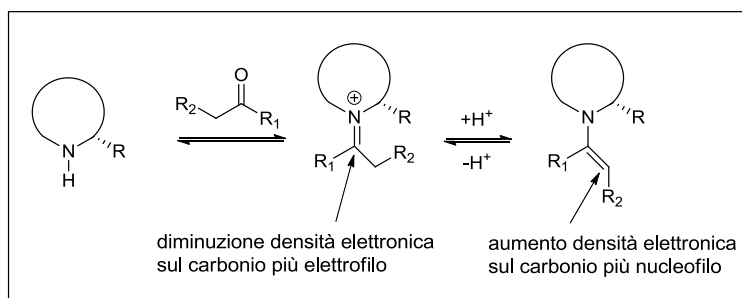
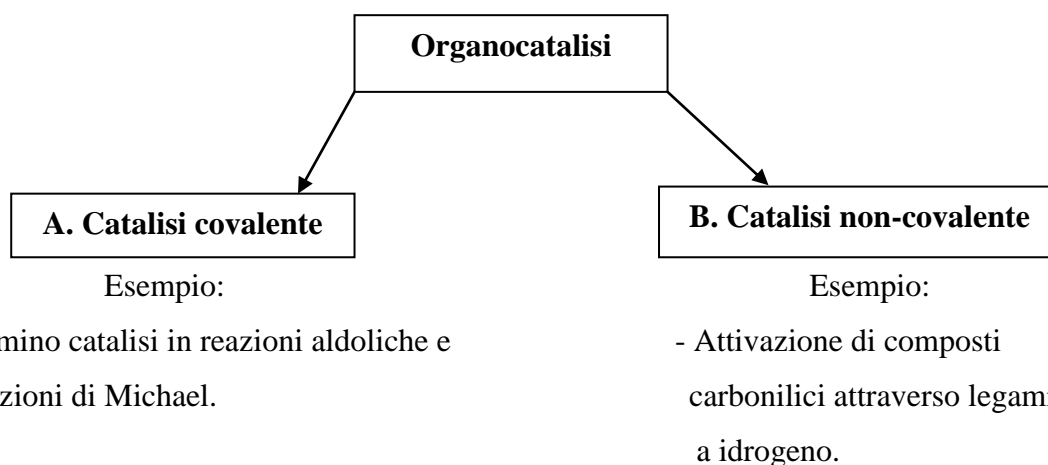


Schema 1: La reazione di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Negli anni seguenti non vi furono importanti lavori sull'utilizzo di piccole molecole organiche come catalizzatori⁹, fino a quando nel 2000 List, Lerner e Barbas e MacMillan e collaboratori presentarono distintamente due nuovi metodi di attivazione di composti carbonilici attraverso l'utilizzo di due differenti ammine secondarie.

Convenzionalmente è quindi da questo momento che si comincia a parlare di organocatalisi e di tutti gli aspetti collegati a questo nuovo filone di ricerca.

Successivamente a questi lavori l'interesse di molti chimici organici si è spostato sull'organocatalisi e numerosi studi sono stati intrapresi a riguardo.



Una generale distinzione dei processi organocatalitici può essere fatta tra sistemi che coinvolgono la *formazione di addotti covalenti* tra catalizzatore e substrati e sistemi che coinvolgono *interazioni non covalenti* come legami a idrogeno. Nel primo caso si parla di “catalisi covalente” mentre nel secondo caso si parla di “catalisi non-covalente”.

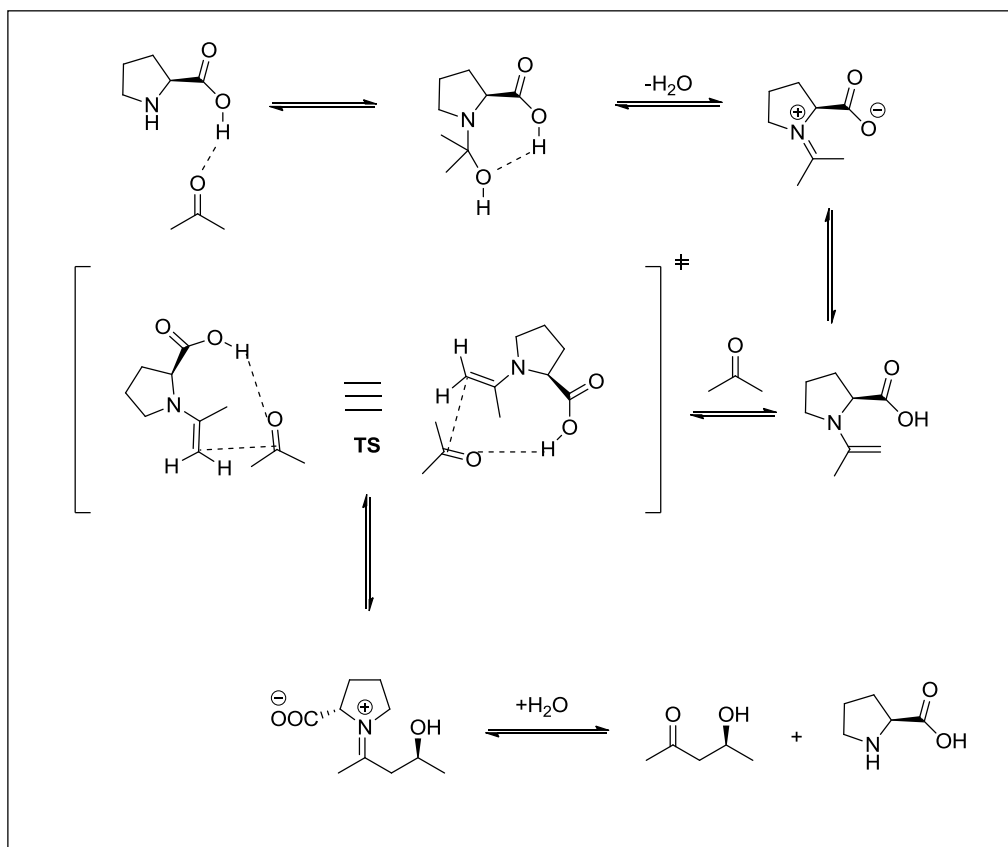
Di seguito si riportano esempi delle molecole organiche che fino ad oggi si sono dimostrate più efficaci in organocatalisi, i cosiddetti “**catalizzatori privilegiati**”.¹⁰

- Prolina e derivati:

La L-prolina è il catalizzatore organico più conosciuto e utilizzato sia nella sua forma naturale, che come derivato ed è facilmente disponibile otticamente puro in entrambe le sue forme enantiomeriche.

La prolina è l'unico amminoacido naturale ad avere una funzionalità amminica secondaria, inoltre la pK_a associata al protone amminico è molto più elevata rispetto a quella degli altri amminoacidi, perciò la prolina è maggiormente nucleofila.

Ciò le consente di condensare facilmente sul gruppo carbonilico di un'aldeide o di un chetone per generare uno ione imminio che si trova in equilibrio con la corrispondente enammina, in grado di reagire per via dell'elevata nucleofilicità, con elettrofili che vengono spesso attivati dalla presenza della funzionalità acido-carbossilica presente nel catalizzatore. La prolina infatti manifesta un'elevata enantioselettività, dovuta alla sua capacità nello stato di transizione di formare un'estesa interazione a idrogeno, favorendo una specifica geometria nel prodotto finale.



Schema 2: Meccanismo proposto per la reazione aldolica intermolecolare dell'acetone. La prolina reagisce via enammina, formando legami a idrogeno nello stato di transizione.

Non sempre però la prolina risulta abbastanza reattiva e selettiva, per esempio nella oligomerizzazione di aldeidi non ramificate non riesce a evitare reazioni competitive, mentre le reazioni aldoliche con l'acetaldeide danno bassa resa e selettività. Per questo si stanno sviluppando nuovi derivati sintetici della prolina, che spesso forniscono risultati migliori come reattività ed eccesso enantiomerico del prodotto (*ee*) (Figura 12).¹¹

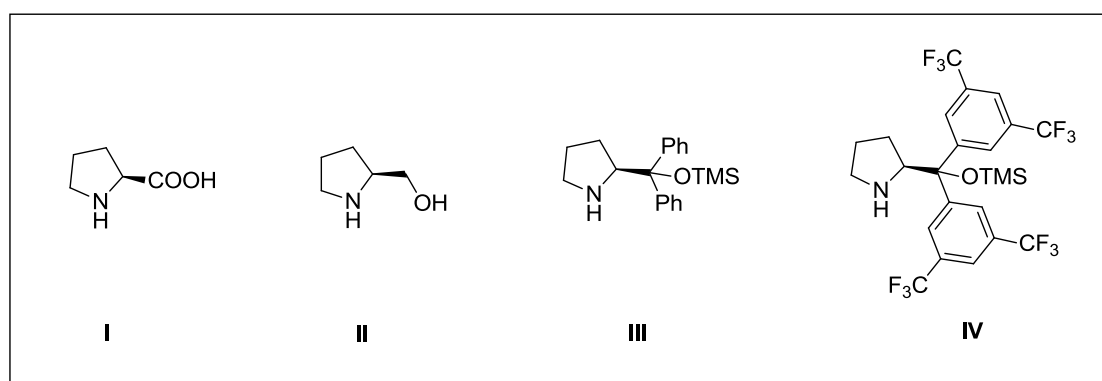


Figura 12. Prolina e i suoi derivati più utilizzati.

- Alcaloidi della cinchona:

Gli alcaloidi della cinchona sono facilmente disponibili e poco costosi, e sono commercializzati nelle due forme pseudoenantimeriche, come chinina e chinidina o cinconina e cinconidina, riportati in Figura 13. In questo caso le coppie di alcaloidi citate sono epimeri, ovvero sono diastereoisomeri che differiscono di configurazione ad un solo centro stereogenico e sono definiti pseudoenantimeri perché nelle reazioni inducono la stereoselettività in modo opposto.

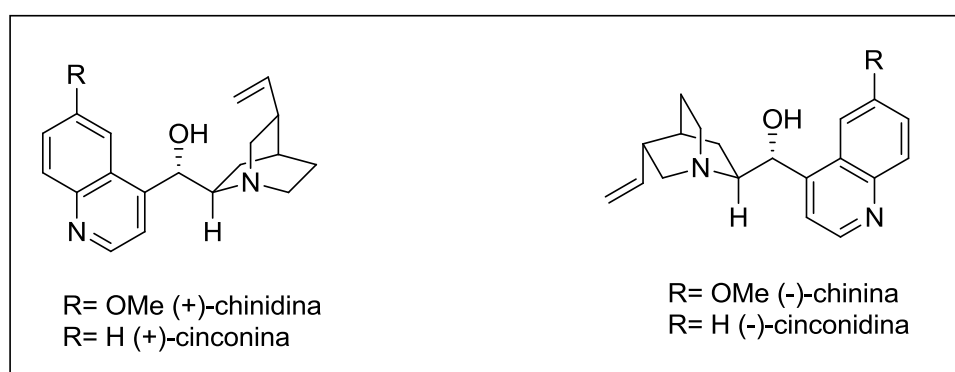
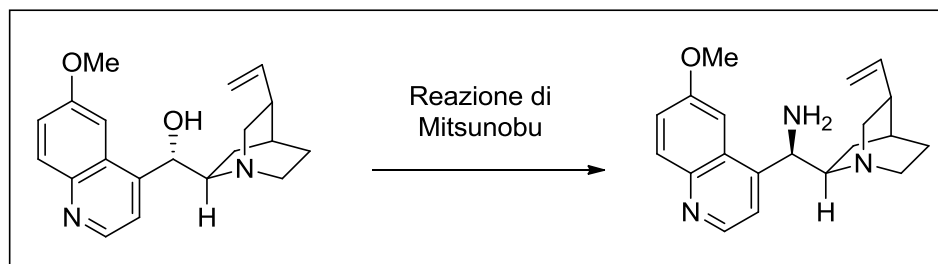


Figura 13: Alcaloidi della Cinchona, chinina e chinidina, cinconina e cinconidina

Questi alcaloidi possono essere considerati dei catalizzatori bifunzionali per la presenza dell'azoto terziario chinuclidinico, centro nucleofilo e basico e la funzionalità idrossilica,

acido di Lewis e donatore di H.

Recentemente si è visto con le cincone modificate possano essere catalizzatori molto efficienti in reazioni di Michael asimmetriche di composti carbonilici insaturi. In particolare si è dimostrato come i sali di 9-*epi*-9-deossi-9-amminochinina (**9-*epi*-NH₂-QA**) e chinidina (**9-*epi*-NH₂-QD**), preparati con una semplice reazione di Mitsunobu sul gruppo OH degli alcaloidi della Cinchona e trasformati quindi in ammine primarie (Schema 3), sono efficaci principalmente nell'attivazione di chetoni, attraverso la formazione di ione imminio e enammine.



Schema 3. Inversione di Mitsunobu per preparare 9-*epi*-NH₂-QD.

- Taddol, binaftolo e loro derivati:

Una classe di catalizzatori organici per l'attivazione dei composti carbonilici segue la via di attivazione attraverso il legame a idrogeno. Molto spesso la distinzione tra catalisi via legame a idrogeno e via acido di Brønsted, in cui si ha una netta formazione di catione e anione, non è netta. Il TADDOL, il binaftolo e i loro derivati si possono considerare appartenenti a questa classe di catalizzatori (Figura 14).

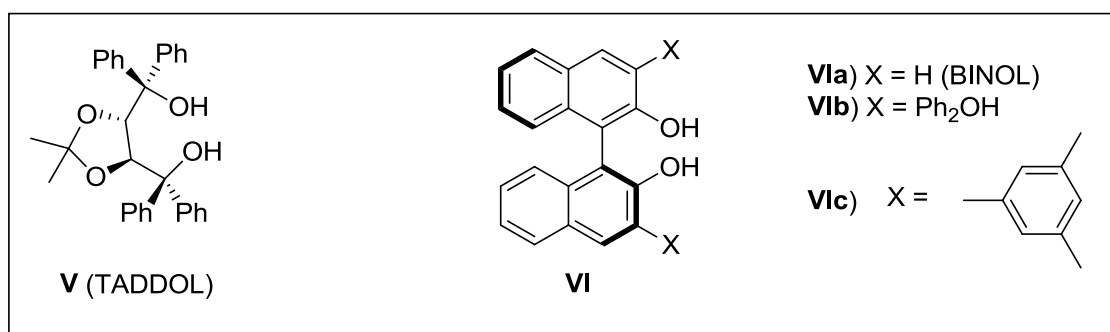
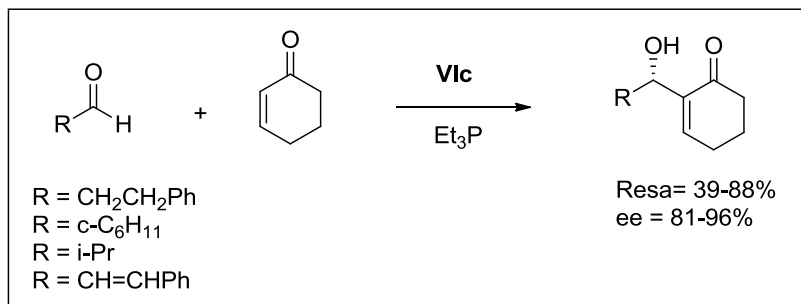


Figura 14: TADDOL, BINOL e derivati

Il TADDOL è uno dei più vecchi ausiliari chirali, la cui preparazione deriva dall'acido tartarico, la meno costosa tra le molecole naturali con la possibilità di avere una duplice simmetria. Le due funzioni idrossiliche possono agire come doppia donazione di protone, rendendo possibile la formazione di complessi bidentati. Inoltre queste funzionalità

possono essere sostituite, per dare luogo a numerosi derivati. Questa molecola si è dimostrata un efficace catalizzatore per le reazioni di Diels-Alder, etero-Diels-Alder, aldoliche¹² e reazioni di Wittig¹³.

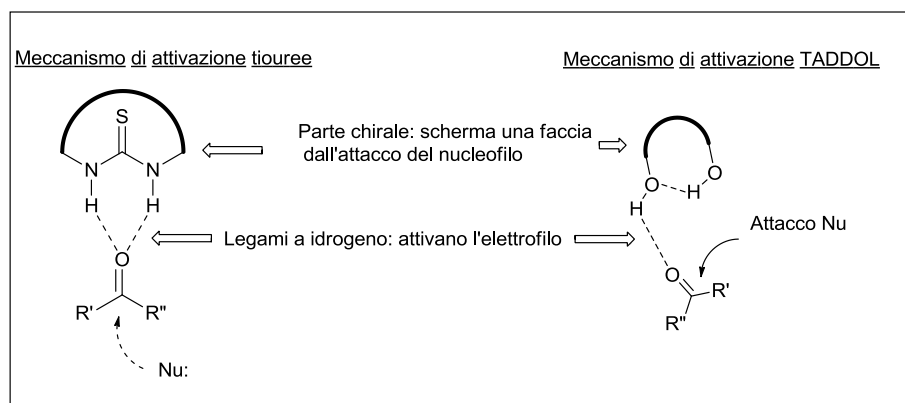
Il 1,1'-binaftil-2,2'-diolo (BINOL) e i suoi derivati sono atropisomeri enantiomerici di sintesi, sviluppati per sfruttare la asimmetria indotta dalla rotazione limitata attorno al legame tra i due arili. Tra le reazioni più importanti catalizzate da un derivato di **VI** è riportata la reazione di Morita-Baylis-Hillman, in cui l'enolato del cicloesanoone è stabilizzato via legame a idrogeno da **VIc** (Schema 4)¹⁴.



Schema 4: Reazione di Morita-Baylis-Hillman catalizzata da VIc.

- Derivati della tiourea:

Un altro gruppo di molecole che agiscono attraverso una catalisi via legame a idrogeno sono le tiouree, le quali possono attivare composti carbonilici o immine o nitrostireni attraverso un doppio ponte a idrogeno¹². La formazione di questi legami idrogeno ha una duplice funzione: consente di attivare il substrato e contemporaneamente permette di formare un ambiente chirale dirigendo quindi l'entrata di un nucleofilo in maniera enantioselettiva (Schema 5). Questi catalizzatori hanno trovato largo impiego nelle varianti enantioselettive delle reazioni di Michael, Mannich e Friedel-Crafts.



Schema 5: Confronto del meccanismo di attivazione dei derivati del TADDOL e delle tiouree.

- Acidi fosforici:

Un'altra classe di acidi di Brønsted utilizzati come catalizzatori chirali in reazioni enantioselettive è rappresentata dagli acidi fosforici. I primi acidi fosforici sviluppati sono i derivati del BINOL (Figura 15), i quali hanno una struttura altamente asimmetrica e la natura dei sostituenti in posizione 3,3' è cruciale per la determinazione dell'enantioselettività della molecola. Questi acidi sono principalmente utilizzati per attivare substrati elettrofili contenenti azoto, come aldimmine, chetimine e aziridine, in reazioni di tipo Mannich, Friedel-Crafts e Diels-Alder¹⁵.

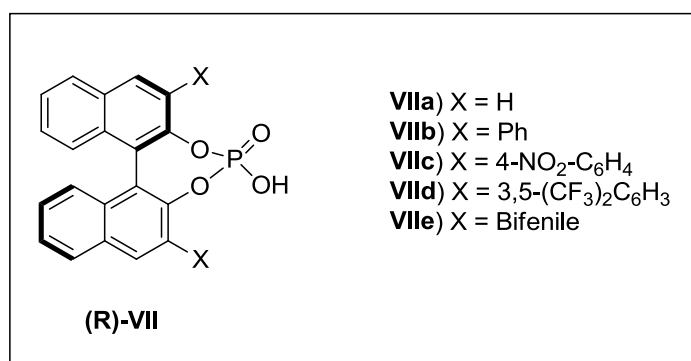
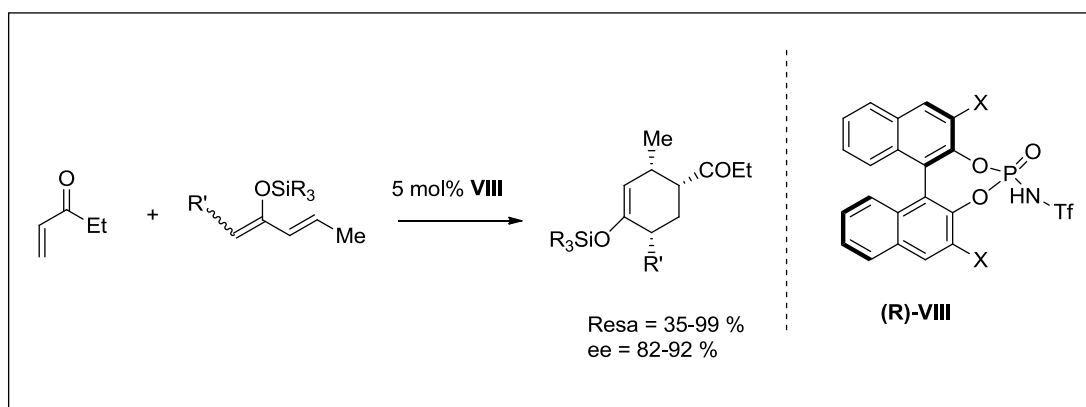


Figura 15: Acidi fosforici chirali derivati dell' (*R*)-BINOL

Negli ultimi anni si sono sviluppati nuovi acidi di Brønsted chirali ancora più forti introducendo nei BINOL fosfati un forte gruppo elettron-attrattore, il gruppo trifililammide, generando le N-trifililfosforammidi (NTPAs). L'aumento di acidità rende possibile la loro applicazione anche nei confronti di basi deboli ed elettrofili meno reattivi, come i composti carbonilici. Uno dei primi esempi di applicazione di questi acidi è la reazione di Diels-Alder utilizzando un chetone α,β -insaturo come dienofilo¹⁶ (Schema 6).



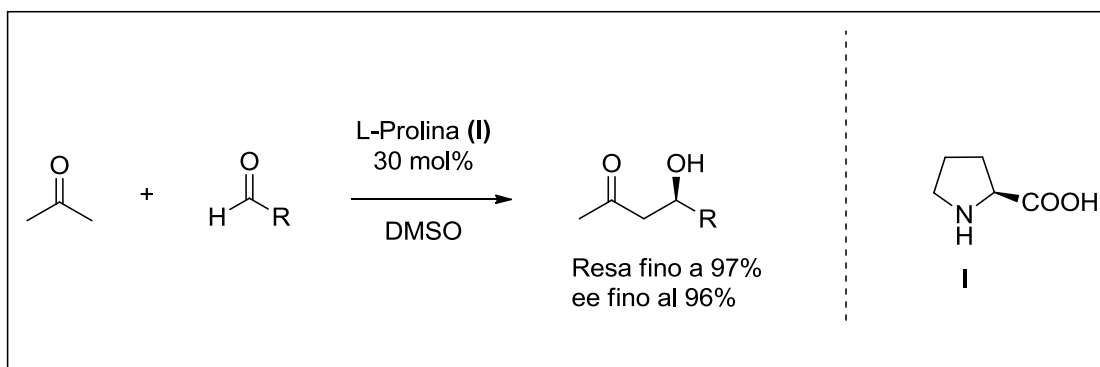
Schema 6. Struttura di un acido NTPA e applicazione in una reazione di Diels-Alder

AMMINOCATALISI

Uno dei rami più importanti dell'organocatalisi è l'utilizzo di catalizzatori basati sulle ammine. Questa classe di attivazione, denominata **amminocatalisi**, si è sviluppata inizialmente a partire da semplici molecole naturali, come gli aminoacidi, le quali si sono dimostrate validi catalizzatori per basilari reazioni di sintesi organica.

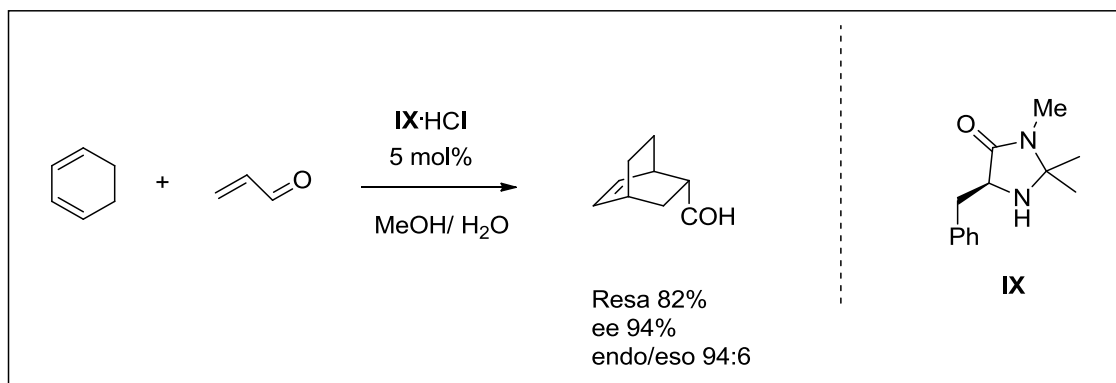
Lo sviluppo della ricerca in questa direzione ha visto successivamente la nascita di nuovi catalizzatori sintetizzati attraverso l'apporto di modifiche alla struttura dell'ammina naturale mirate ad ottenere processi sempre più efficienti.

Il primo esempio di amminocatalisi è la reazione aldolica intermolecolare di un chetone con diverse aldeidi aromatiche, pubblicata da List, Lerner e Barbas nel 2000⁶. Questa reazione catalizzata dalla L-prolina getta le basi per lo sviluppo della catalisi asimmetrica basata sulla formazione di enammine: **Enamine Catalysis**.



Schema 7: Reazione aldolica intermolecolare tra acetone e un'aldeide, catalizzata dalla prolina **I**

Poco tempo dopo Mac Millan presentò la prima reazione di Diels-Alder catalizzata da un imidazolidinone chirale⁷ in grado di attivare aldeidi α,β -insature attraverso la formazione di uno ione imminio come intermedio: **Iminium Ion Catalysis**.



Schema 8. Reazione di Diels-Alder di aldeidi α,β -insature, catalizzata da **IX**.

In entrambe le attivazioni si forma un intermedio generato dalla condensazione dell'ammina ciclica chirale con il gruppo carbonilico del substrato. Dal meccanismo della reazione aldolica (Schema 7) si ipotizza che nel primo step di condensazione si generi uno ione imminio, il cui stato elettronico può essere considerato analogo a quello degli orbitali π nella catalisi con acidi di Lewis (Schema 9a). Infatti l'energia del LUMO di questo sistema è effettivamente diminuita e nel caso si abbia un sistema π isolato questa attivazione rende acidi i protoni in α al carbonile. Questo induce una veloce deprotonazione che porta alla formazione dell'enammina, un sistema dove il riarrangiamento elettronico ha come conseguenza l'innalzamento in energia dell'HOMO, rendendo possibile la funzionalizzazione in posizione α con degli elettrofili.

Nel caso in cui lo ione imminio sia generato dalla condensazione dell'ammina con un sistema α,β -insaturo, si forma un sistema π coniugato e la ridistribuzione elettronica rende possibile l'addizione nucleofila in posizione β (Schema 9b).

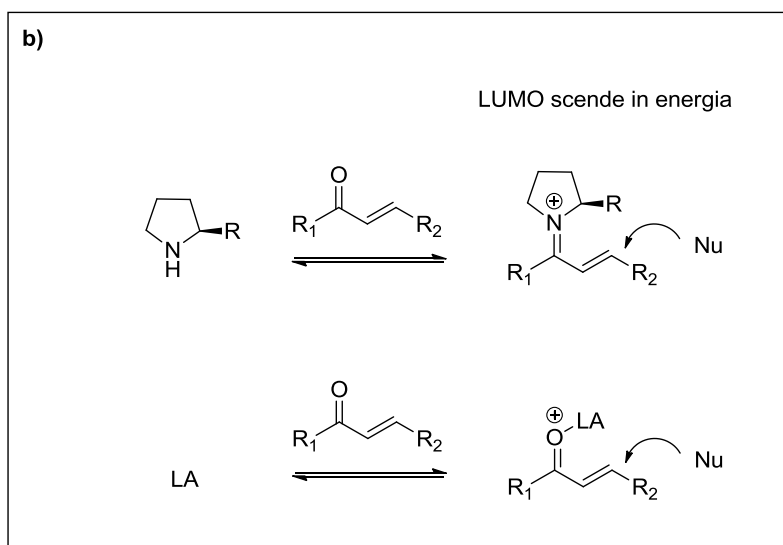
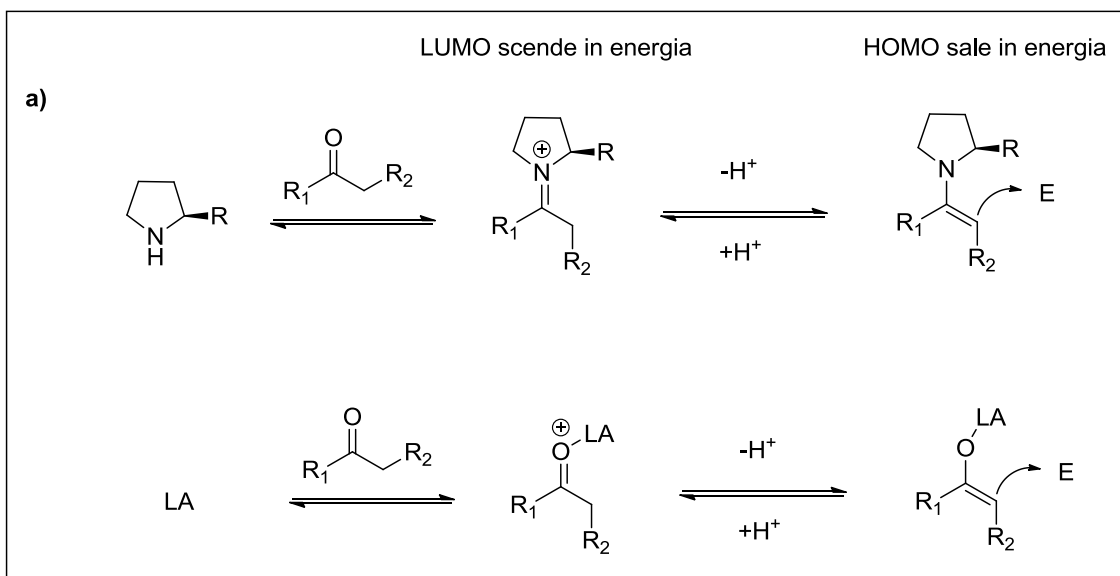
Le vie di attivazione qui descritte dominano tuttora il campo dell'amminocatalisi asimmetrica e dopo queste prime pubblicazioni del 2000, sono apparsi numerosi altri lavori di funzionalizzazioni in posizione α di aldeidi e chetoni con catalisi via enammina (HOMO-raising) e funzionalizzazioni in β di composti carbonilici insaturi, attraverso la catalisi via ione imminio (LUMO-lowering).

Ulteriori sottogruppi dell'ammino catalisi, che si differenziano per la modalità di attivazione del substrato carbonilico, sono:

-Via SOMO

-Via Dienammina

-Via Trienammina



Schema 9: *a)* confronto tra l'attivazione di un composto carbonilico via enammina e via acido di Lewis (LA); *b)* confronto tra l'attivazione di un composto carbonilico α,β -insaturo via ione imminio e via acido di Lewis (LA).

Attraverso un attento studio dei due cicli catalitici si può osservare che in entrambi è presente lo stesso intermedio reattivo. Nel ciclo catalitico via ione imminio (Figura 16 a) la condensazione del catalizzatore con l'aldeide α,β -insatura genera l'intermedio ione imminio **A** il quale subisce addizione da parte di un nucleofilo portando alla formazione della specie enamminica **B** che per successiva protonazione ed idrolisi evolve nel composto **D** funzionalizzato in posizione β . Nel ciclo catalitico via enammina (Figura 16 b) invece la specie enamminica **F** deriva dalla deprotonazione dello ione imminio **E** formato dalla condensazione dell'ammina chirale con l'aldeide satura. L'intermedio **F** reagisce quindi con una specie elettrofila generando un nuovo intermedio ione imminio **G**, il quale dopo idrolisi fornisce il prodotto **H**, l'aldeide funzionalizzata in α . E'

possibile osservare che nei due cicli distinti, l'intermedio **B** e l'intermedio **F** sono fondamentalmente la stessa cosa.

Queste due vie catalitiche se prese singolarmente rappresentano due metodologie di funzionalizzazione di composti carbonilici ortogonali tra loro, tuttavia se associate in un'unica reazione, possono essere utilizzate per realizzare ***reazioni tandem*** che possano fornire molecole enantiomericamente arricchite dall'elevata complessità strutturale in una semplice operazione one-pot. Le due vie catalitiche sono quindi divergenti, ma hanno in comune la presenza di intermedi ione imminio ed enammina, e per questo sono state definite dal B. List come lo Ying e lo Yang dell'organocatalisi.¹⁷

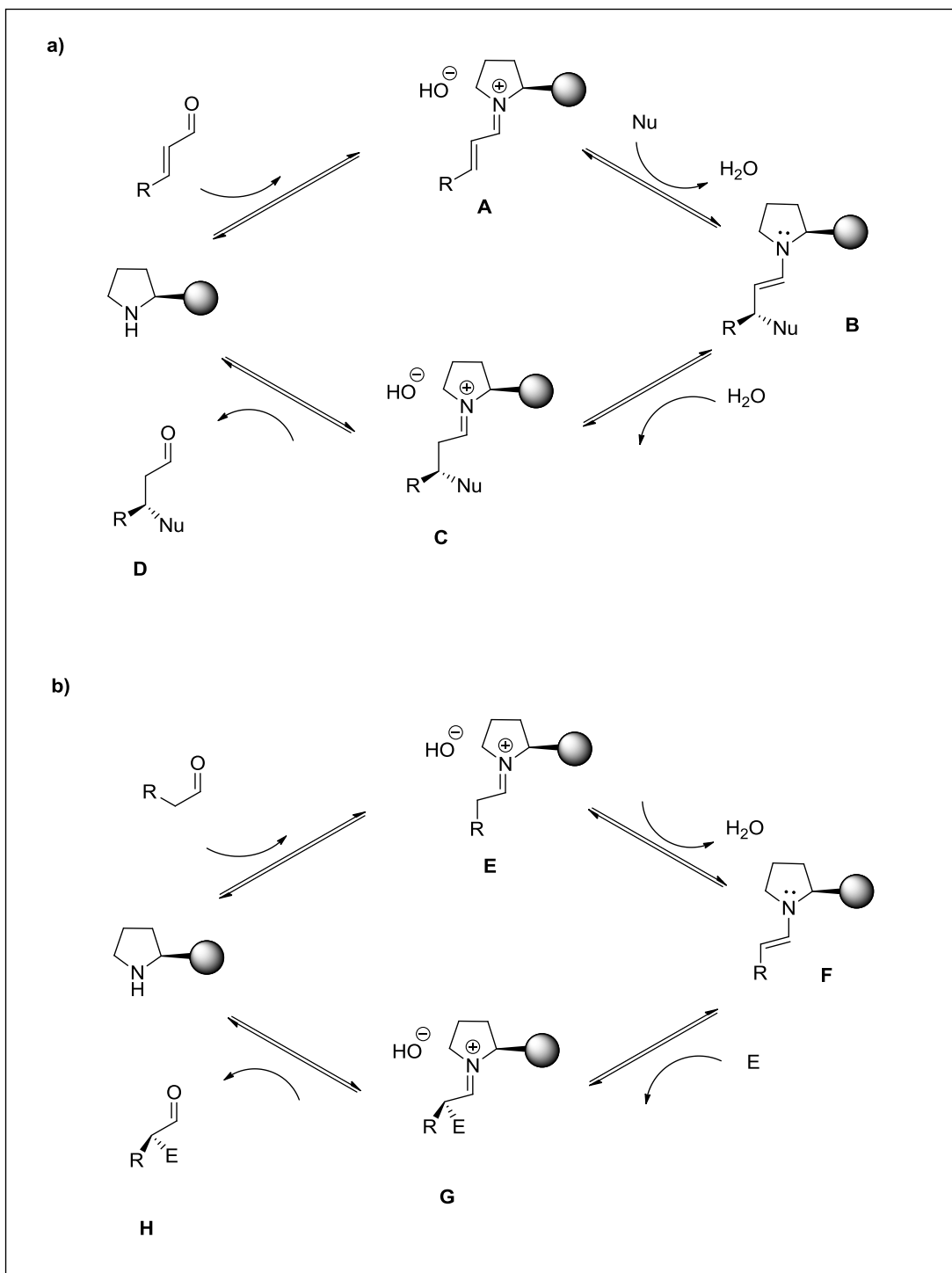


Figura 16: Cicli catalitici: *a)* via ione imminio, *b)* via enammina.

CATALISI CON AMMINE PRIMARIE

Gli ottimi risultati ottenuti nella funzionalizzazione chemo- ed enantioselettiva delle aldeidi attraverso la catalisi con ammine secondarie chirali hanno portato all'estensiva applicazione di questa strategia. In particolare l'attenzione della comunità scientifica si è concentrata sull'utilizzo della prolina e di suoi derivati da cui è derivato lo studio sull'applicazione delle ammine secondarie cicliche come catalizzatori.

Nonostante i grandi passi avanti effettuati nel campo della catalisi con ammine secondarie, l'applicazione di tali molecole nella β e α -funzionalizzazione asimmetrica di chetoni con una attivazione via ione imminio ha sempre dato scarsi risultati. Si è quindi sentita l'esigenza di sviluppare una nuova classe di catalizzatori in grado di attivare tali substrati per poter raggiungere gli stessi livelli di efficienza ottenuti per la funzionalizzazione aminocatalizzata delle aldeidi. La risposta è stata trovata ancora una volta osservando la Natura: la catalisi con ammine primarie, sfruttata da enzimi come l'aldolasi di tipo I e la decarbossilasi, entrambe contenenti la lisina come amminoacido cataliticamente attivo. Per molto tempo si è trascurata la potenzialità delle ammine primarie a causa del loro equilibrio sfavorevole tra ione imminio-enammina, ma recentemente è stato riportato che queste molecole sono in grado di promuovere reazioni aldoliche¹⁸ e di Michael,¹⁹ sfruttando la catalisi via enammina.

Questi esempi hanno rinnovato l'attenzione sulle ammine primarie, portando alla luce il vantaggio del loro utilizzo per attivare substrati stericamente più ingombrati, in cui catalizzatori come la prolina e alcuni sui derivati non avevano dato buoni risultati (Figura 17).

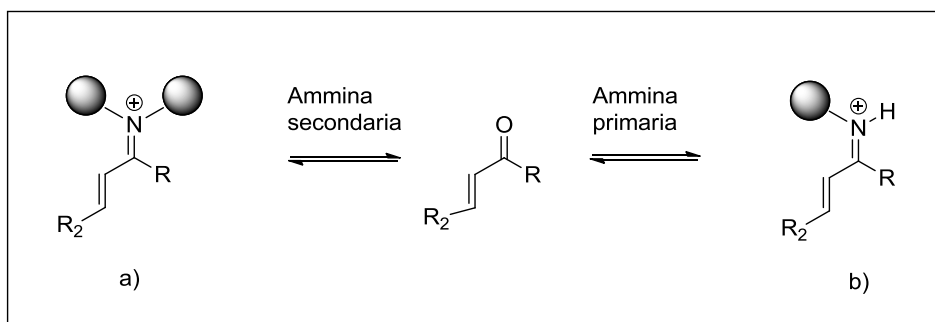
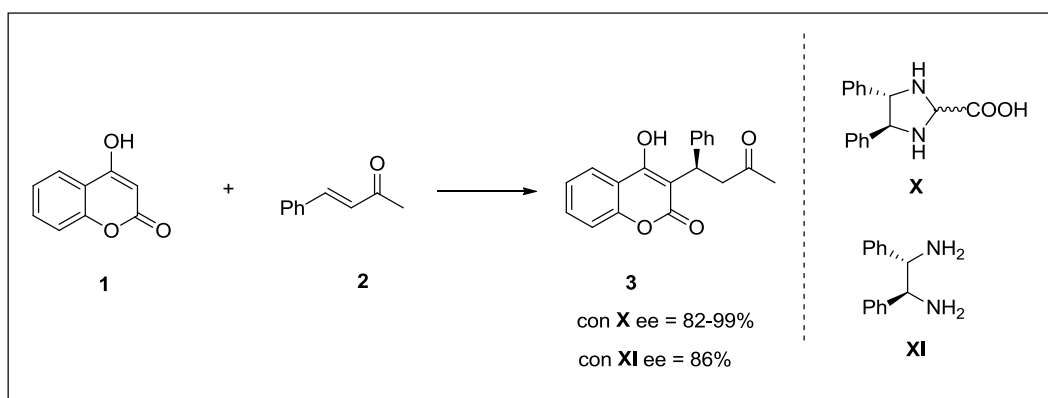


Figura 17: Fattori sterici nella formazione dello ione imminio a partire da un chetone con *a*) un'ammina secondaria, *b*) un'ammina primaria.

Le ammine primarie hanno poi trovato applicazione anche nell'attivazione via ione imminio, di cui uno dei primi esempi è stata la reazione di Diels-Alder enantioselettiva di α -acroleine²⁰, che era risultata estremamente difficile con la catalisi attraverso ammine secondarie. L'esempio però che per primo ha mostrato l'effettivo potenziale delle ammine primarie nella attivazione via ione imminio è stata l'attivazione di chetoni lineari α,β -insaturi riportata nel 2006 da Chen²¹ per la sintesi della warfarina (**3**). Tale reazione era già stata descritta in precedenza da Jørgensen,²² il quale ipotizzava un meccanismo in cui il catalizzatore **X** utilizzato generava uno ione imminio condensandosi con **2**. Chen e collaboratori dimostrarono invece che nelle condizioni di reazione **X** si decompone a **XI** ed è quest'ultimo l'effettiva specie catalitica della reazione (Schema 10).



Schema 10: Attivazione di un chetone aciclico α,β -insaturo.

Rimanendo nel contesto di attivazione dei chetoni α,β -insaturi è stato dimostrato che i sali di **9-*epi*-NH₂-QA** e **9-*epi*-NH₂-QD**, preparati mediante la reazione di Mitsunobu sui derivati della Cinchona (si vedano Figura 13 e Schema 3), risultano tra i catalizzatori più efficienti. Con tali catalizzatori si possono promuovere numerosi processi di addizione coniugata, via ione imminio, modulando la reattività e la selettività scegliendo l'appropriato controione. In particolare l'uso di acidi chirali come la (D)- o (L)-*N*-Boc-fenilglicina o acidi fosforici chirali è risultato particolarmente efficace in questo tipo di catalisi. (Figura 18).

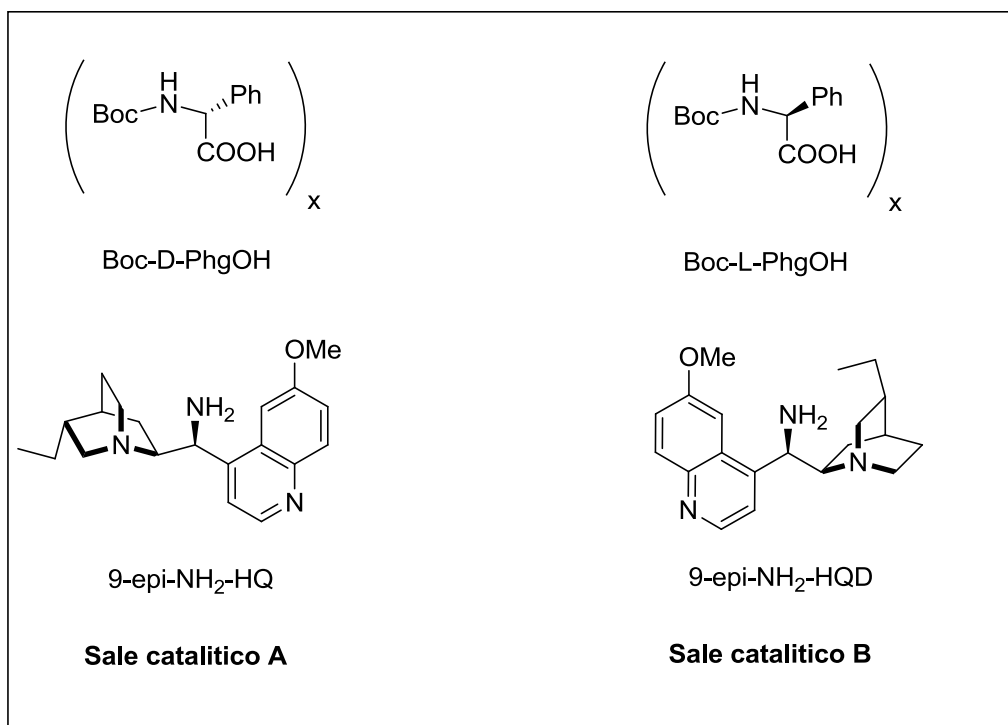


Figura 18: Combinazioni di ammina primaria e acido usati per le reazioni di funzionalizzazione di chetoni ciclici α,β -insaturi.

Questa strategia sintetica è stata introdotta da List nel 2006 ed è stata definita:

asymmetric counteranion-directed catalysis (ACDC)^{23,24}. Sfruttando il fatto che la maggior parte delle trasformazioni chimiche procede mediante intermedi o stati di transizione ionici, la scelta dell'appropriato catalizzatore in grado di formare una coppia ionica chirale può ottimizzare il controllo stereochimico.

I sali catalitici **A** e **B**, studiati sulla base della strategia ACDC, sono stati applicati da Melchiorre et al. per reazioni di addizione nucleofila coniugata agli enoni, attraverso un meccanismo tandem ione imminio-enammina ottenendo buoni risultati.

Accoppiando quindi un ammina primaria a un acido (chirale o meno) in opportune proporzioni, realizzando quindi un sale catalitico, è possibile influire in maniera marcata sui parametri di interesse della reazione, quali eccesso enantiomerico, conversione, selettività e resa.

SCOPO DEL PROGETTO

L'obiettivo centrale di questo progetto, svolto presso il dipartimento di Chimica industriale "Toso Montanari", è stato quello di mettere a punto una reazione di alchilazione di Friedel-Crafts organocatalitica asimmetrica tra 2-naftoli opportunamente sostituiti in posizione 8 e indenoni 4-sostituiti, al fine di controllare la configurazione assoluta del centro e dell'asse chirale che si vengono a generare nello stesso momento durante la formazione del nuovo legame carbonio-carbonio. (Figura 19)

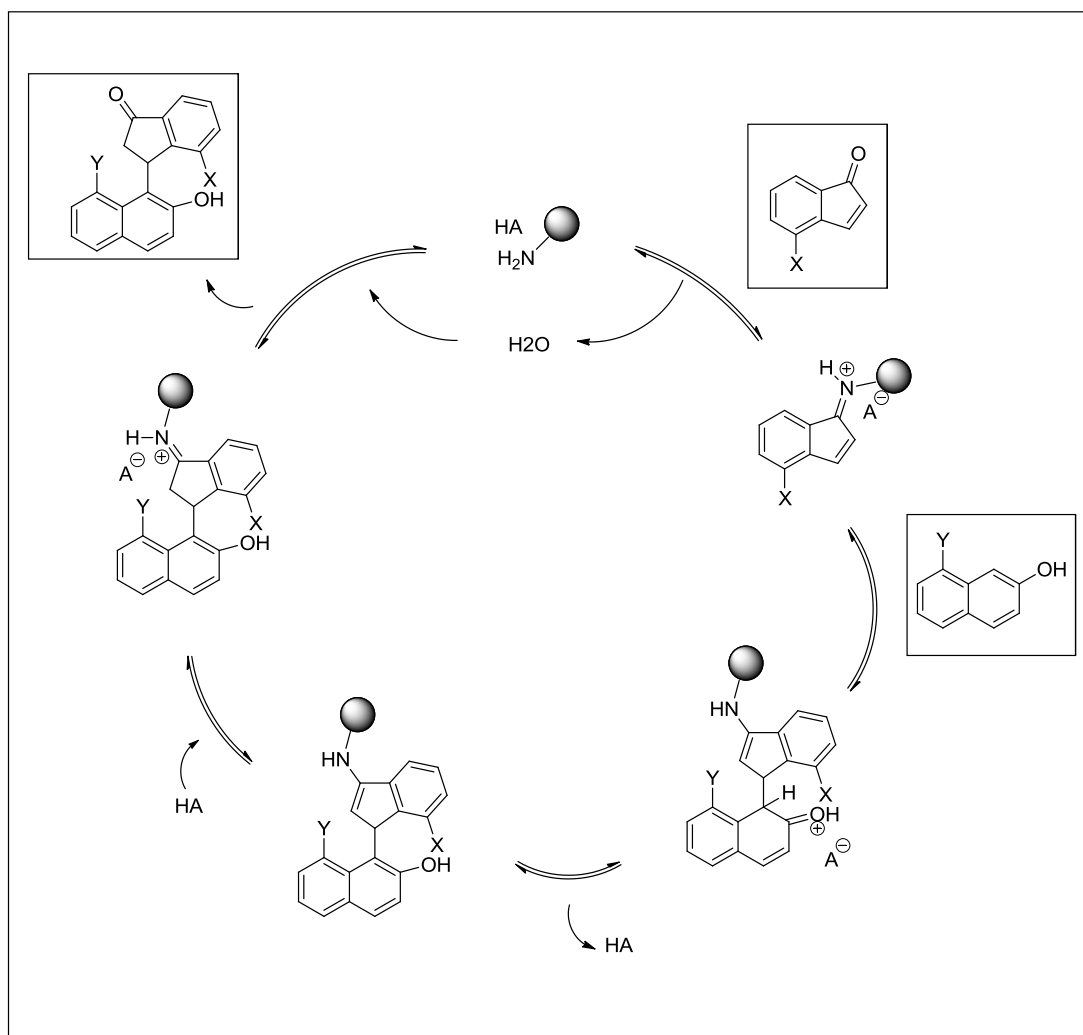
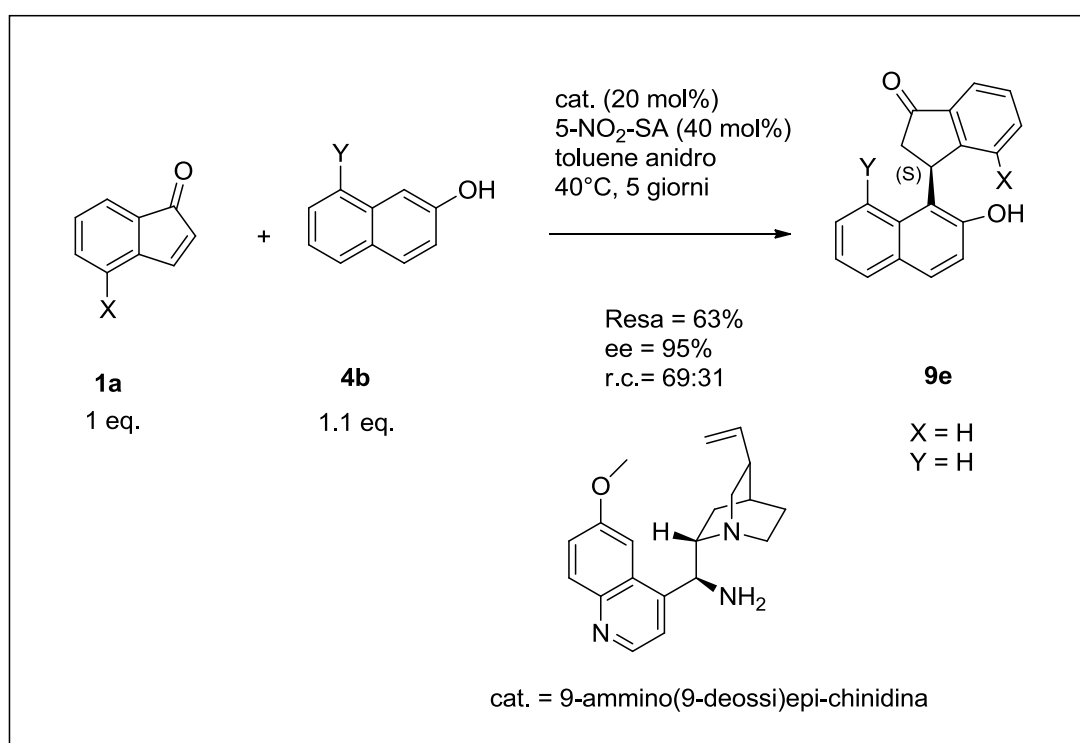


Figura 19: Possibile ciclo catalitico proposto per la reazione di interesse.

RISULTATI E DISCUSSIONE

PUNTO DI PARTENZA

L'interesse per questa reazione deriva da un precedente studio condotto dal gruppo di ricerca presso il quale ho svolto il lavoro di tesi,²⁵ nel quale è stato osservato che facendo reagire l'indenone **1a** (X=H) con il naftolo **4b** (Y=H) nelle condizioni riportate nello Schema 11, è possibile ottenere il prodotto **9e** con una buona resa (63%) e un elevato eccesso enantiomerico (95%) del centro chirale (S) che si viene a formare durante la reazione.



Schema 11

Studi realizzati mediante ¹H-NMR hanno mostrato che il prodotto **9e** esiste in soluzione come miscela di due conformeri e che a 25 °C in DMSO-*d*₆, sono presenti in rapporto di 69:31 (vedi Figura 21). A supporto delle evidenze sperimentali sono stati trovati, mediante calcoli DFT B3LYP/6-31G(d), due stati fondamentali per la molecola in questione. Il primo (**conformazione a**), a energia minore, presenta il protone del centro chirale diretto verso la posizione 8 del naftolo; mentre il secondo (**conformazione b**), a energia superiore, ha il protone del centro chirale rivolto verso il gruppo ossidrilico del naftolo. (Figura 20)

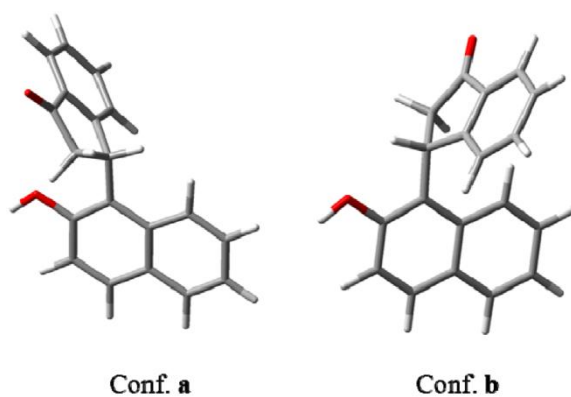


Figura 20: Vista 3D delle due più stabili conformazioni di **9e** ottenute mediante calcoli DFT B3LYP/6-31G(d)

Attraverso la realizzazione di spettri $^1\text{H-NMR}$ a temperatura variabile è stato possibile valutare la barriera energetica necessaria per convertire il conformero più stabile nell'altro e questa è risultata essere 17.8 kcal/mol. (Figura 21)

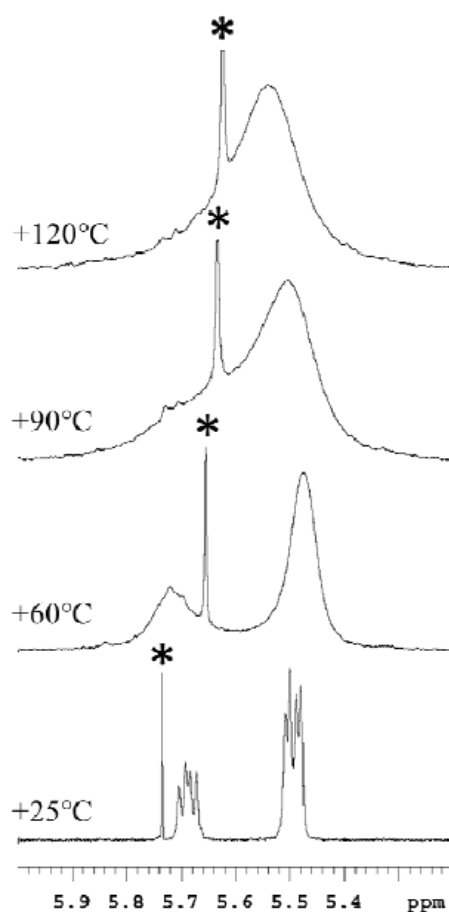


Figura 21: Spettri $^1\text{H-NMR}$ a temperatura variabile (^1H a 400MHz in $\text{DMSO-}d_6$) del prodotto **9e**, l'asterisco indica un'impurezza del solvente

Tramite l'acquisizione di spettri NOE, irraggiando una volta il segnale relativo al protone del centro chirale del conformero maggioritario e successivamente quello del conformero minoritario è stato possibile valutare l'effettiva disposizione spaziale dei due conformeri, che ha confermato la bontà dei calcoli realizzati.

Infatti il conformero maggioritario (più stabile) presenta il protone del centro chirale spazialmente vicino ad H-8 del naftolo, a una distanza calcolata di 1.87 Å. Mentre il conformero minoritario presenta lo stesso protone in direzione del gruppo ossidrilico del naftolo. (Figura 22)

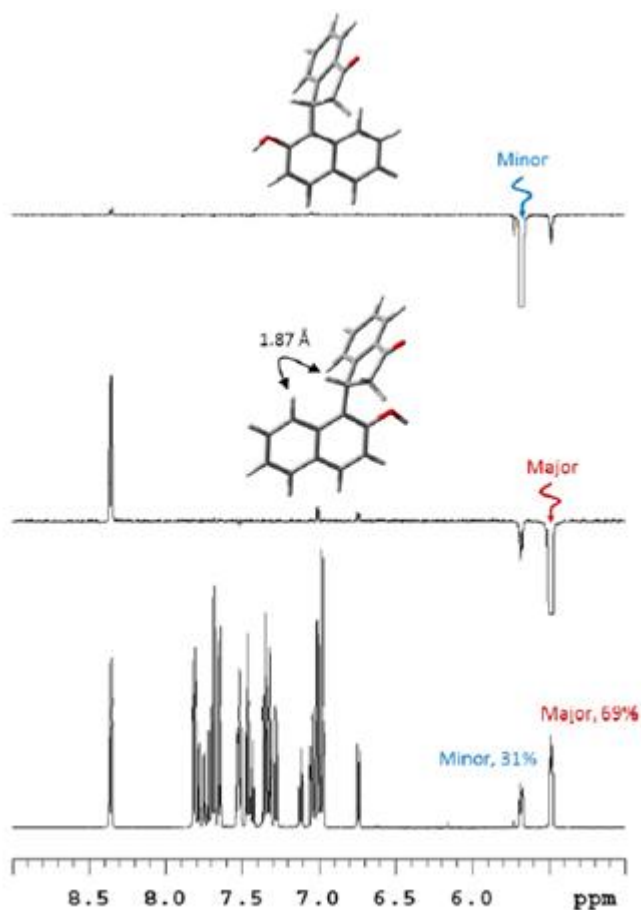


Figura 22: Spettri NOE di **9e** (600 MHz in DMSO-*d*₆)

I due conformeri in questione (**a** e **b**) sono quindi diastereoisomeri, in quanto entrambi presentano il centro chirale nella medesima configurazione assoluta (*S*), ma si differenziano per il segno dell'angolo diedro assunto dall'asse chirale (legame carbonio-carbonio generato nella reazione).

Per il conformero **a** si ha un'elica sinistra (diedro negativo) e l'asse viene indicato con la lettera *M*; viceversa per il conformero **b** l'elica è destrorsa (diedro positivo) e l'asse viene descritto come *P*.

Tuttavia, per poter distinguere fra tutti i vari isomeri conformazionali possibili (Figura 23), almeno sulla carta, di **9e**, dovuti alla rotazione attorno all'asse della molecola, si devono aggiungere alla definizione di angolo diedro quelle di sin/anti, “periplanare” e “clinale”. (Vedi Introduzione).

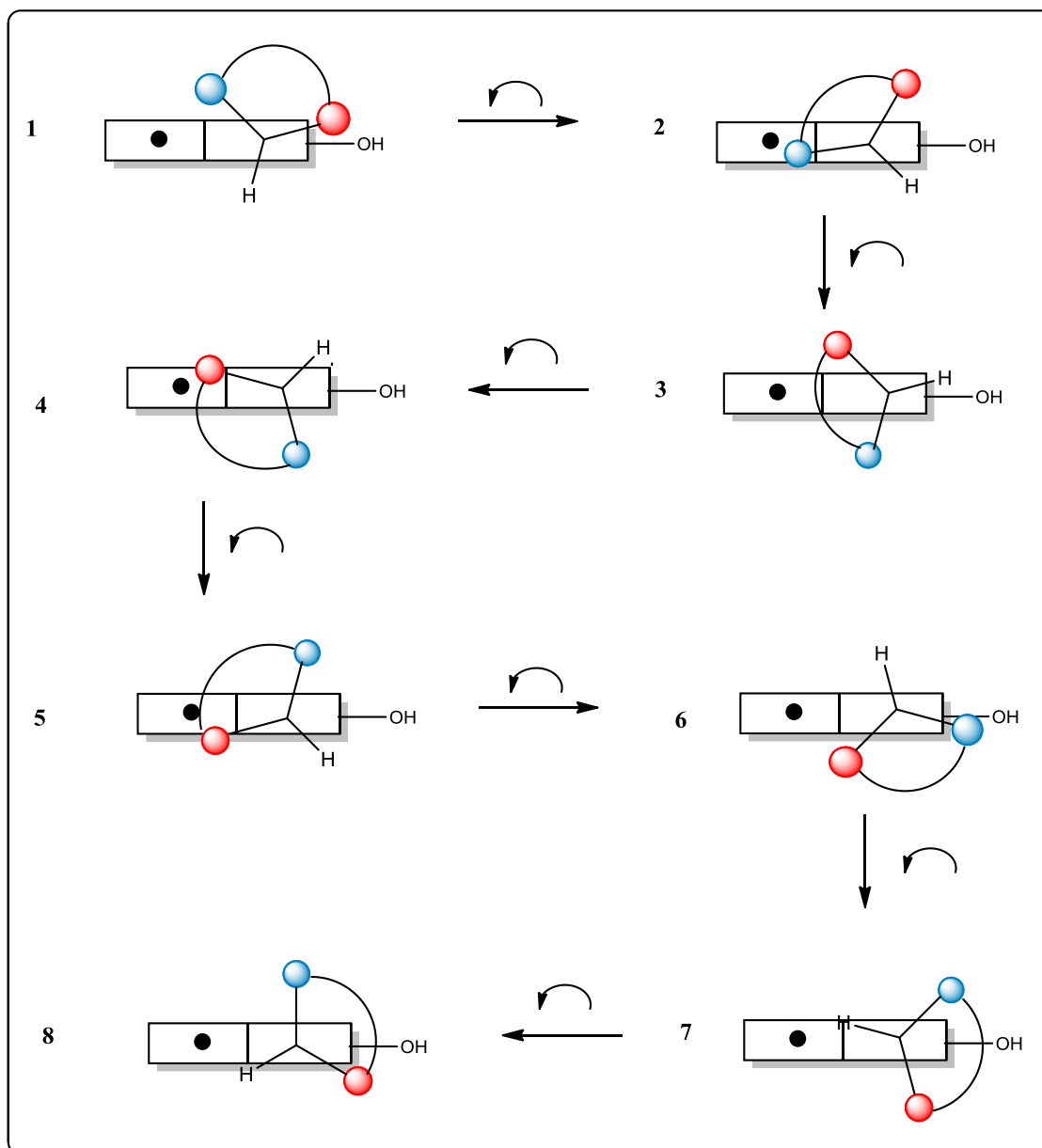


Figura 23: Rappresentazione schematica di tutti i possibili isomeri conformazionali per il prodotto **9e**, nell'esempio riportato la pallina rossa ha priorità superiore rispetto a quella blu.

Sono quindi possibili in linea di principio otto isomeri conformazionali per il prodotto **9e** (in Tabella 2 è indicata la designazione completa di tutte le forme), ma le evidenze sperimentali hanno mostrato che, in condizioni normali, solo due conformazioni sono popolate.

Tabella 2: Designazione completa per i vari isomeri conformazionali di **9e** riportati in Figura 23

Conformero rotazionale	Angolo diedro	Designazione
1	da 0° a +30°	+sp
2	da +30° a +90°	+sc
3	da +90° a +150°	+ac
4	da +150° a +180°	+ap
5	da -150° a -180°	-ap
6	da -90° a -150°	-ac
7	da -30° a -90°	-sc
8	da 0° a -30°	-sp

Questi due conformeri, in equilibrio tra loro, rappresentano due stati fondamentali per la molecola, il conformero a minore energia (**a** = **GS1**) è la forma più popolata in cui è presente la molecola, viceversa quello a maggiore energia (**b** = **GS2**) risulta essere la forma meno popolata.

Per passare dallo stato fondamentale più popolato all'altro sono possibili due strade: mantenendo idealmente fermo il sistema naftolico della molecola si può avere una rotazione attorno all'asse della parte indenonica in senso antiorario passando quindi per lo stato di transizione **TS2**; oppure attraverso lo stato di transizione **TS1** mediante una rotazione in senso orario del sistema indenonico. (Figura 24).

Mediante calcoli computazionali è stato possibile identificare le energie relative di **GS2**, **TS1** e **TS2** assegnando arbitrariamente a **GS1** valore 0.000 kcal/mol, in maniera tale da identificare così il percorso energeticamente più favorevole di interconversione della molecola. Si è determinato che la molecola “preferisce” passare attraverso lo stato di transizione **TS2** (barriera energetica inferiore) e che l'energia di 17.8 kcal/mol valutata sperimentalmente (vedi pagina ..) si riferisce con buona probabilità a questa rotazione.

Nel prodotto **9e** esiste quindi una direzione preferenziale di rotazione attorno all'asse chirale e in condizioni normali non si hanno interconversioni che prevedono il passaggio per **TS1**, in quanto il sistema preferisce percorrere il percorso energeticamente più favorevole.

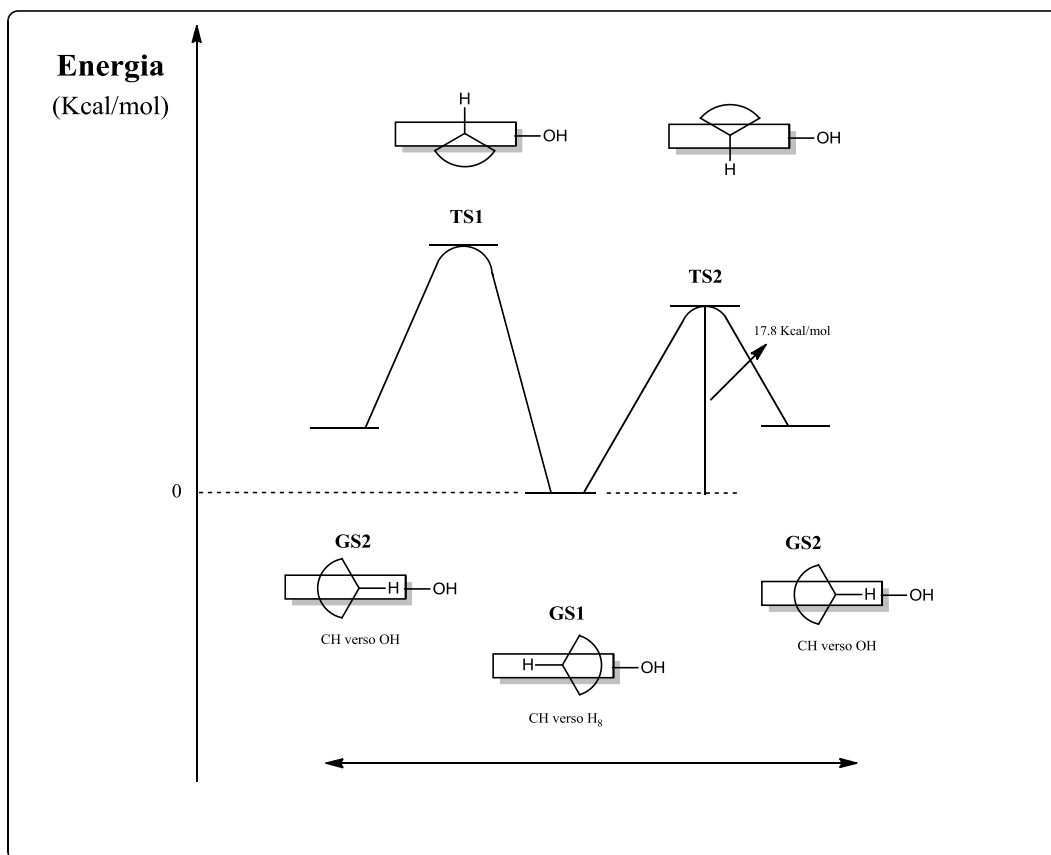


Figura 24: Schematizzazione degli stati fondamentali e di transizione per il prodotto **9e**

Tipicamente viene considerato “fermo” un legame che presenta un’energia di barriera, necessaria per fare avvenire la rotazione, superiore a 25 kcal/mol; mentre per energie di barriera inferiori è possibile rotazione, anche se a seconda del valore numerico di tale energia questa sarà più o meno rapida.

Si è quindi pensato di ingombrare delle posizioni “strategiche” del naftolo di partenza (posizione 8) e/o dell’indenone (posizione 4) al fine di andare ad ottenere prodotti che presentassero una barriera energetica superiore a 25 kcal/mol necessaria per bloccare la rotazione del sistema attorno al legame semplice.

In questo modo è possibile ottenere, in linea di principio, dei prodotti che presentano due elementi di chiralità stabili all’interno della stessa molecola: il centro asimmetrico e l’asse (sp^2 - sp^3), che si vengono a generare contemporaneamente nella formazione del nuovo legame carbonio-carbonio durante la reazione.

Sono stati quindi sintetizzati dei materiali di partenza opportunamente “sostituiti”, naftoli e indenoni, al fine di effettuare dei test organocatalitici per cercare di controllare selettivamente sia la formazione del centro che dell’asse chirale, garantendo selettività e rese accettabili.

SUBSTRATI DELLE PROVE ORGANOCATALITICHE

Studiando la natura tridimensionale del prodotto **9e**, se ne evince, che un primo punto utile dove andare ad aumentare l'ingombro sterico, al fine di bloccare la rotazione dell'asse presente, è la posizione 4 del sistema indenonico. Infatti il sostituito presente in questa posizione si trova ad essere spazialmente diretto sul gruppo legato alla posizione 8 dell'anello naftolico, che rappresenta il secondo "punto strategico" dove aumentare i fattori sterici. (Figura 25)

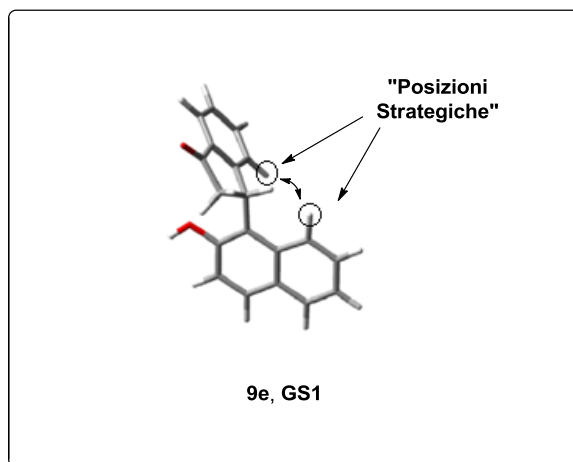
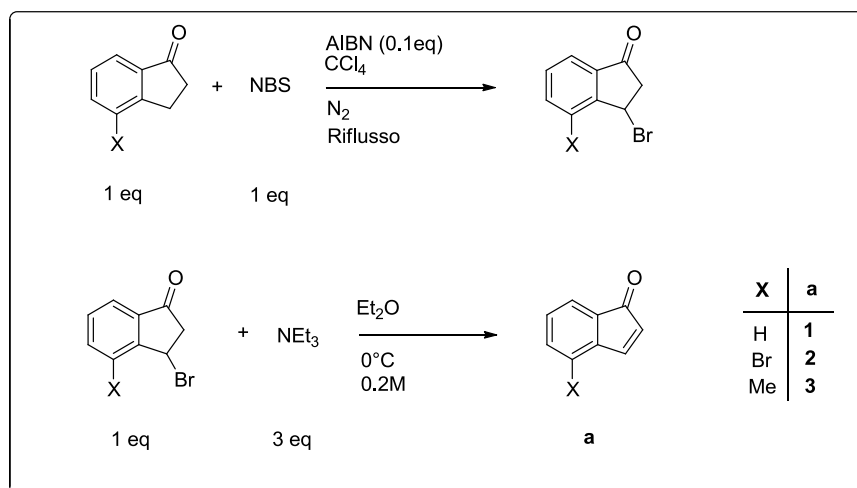


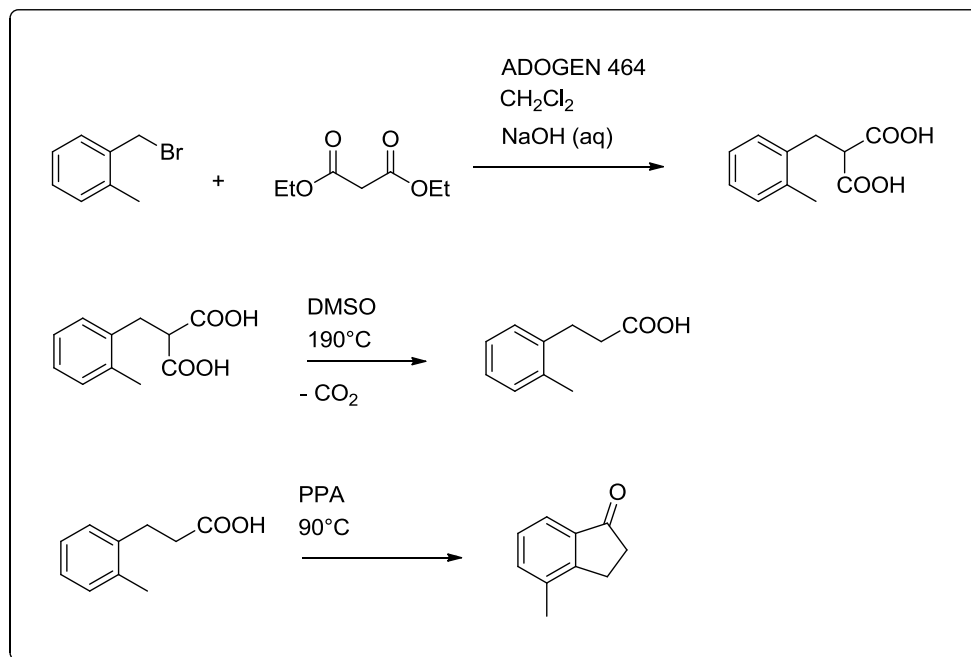
Figura 25: "Posizioni strategiche" dove aumentare i fattori sterici.

Sono stati quindi sintetizzati opportuni indenoni sostituiti (**a**), a partire dal corrispondente indanone, mediante una iniziale bromurazione radicalica della posizione benzilica del sistema, utilizzando NBS come agente bromurante e AIBN come iniziatore radicalico. Successivamente il prodotto mono-bromurato è stato trattato con un eccesso di trietilammina al fine di eliminare il bromo e formare così il doppio legame (Schema 12).



Schema 12: Preparazione degli indenoni 4-sostituiti utilizzati nelle prove catalitiche.

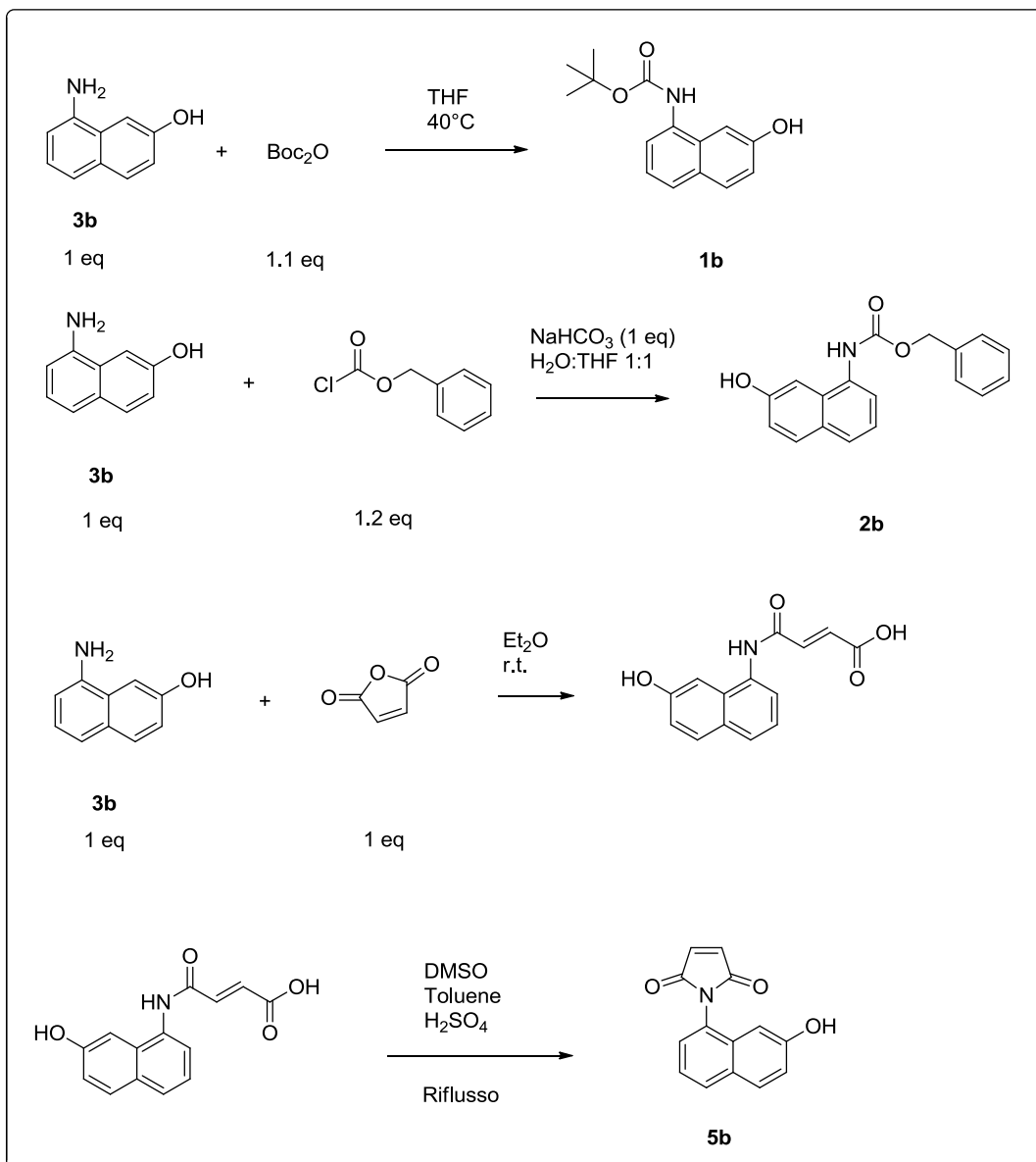
In questo modo sono stati quindi preparati tre diversi indenoni sostituiti in posizione 4: il primo con un protone (**1a**), il secondo con un bromo (**2a**) e l'ultimo con un gruppo metile (**3a**). Per quanto riguarda i primi due prodotti, il relativo indanone di partenza è disponibile commercialmente a prezzi relativamente contenuti, questo però non è stato possibile per il terzo indanone che invece è stato sintetizzato a partire dal 1-(bromometil)-2-metilbenzene attraverso tre passaggi come descritto nello Schema 13.



Schema 13: Passaggi sintetici per realizzare il 4-metil-indan-1-one.

Nella stessa ottica sono stati sintetizzati, a partire dall'8-ammino-2-naftolo (**3b**) disponibile commercialmente, dei naftoli sostituiti in posizione 8. (Schema 14).

Al fine di aumentare l'ingombro sterico nella posizione di interesse ed evitare possibili reazioni competitive, dovute all'attivazione del sistema arilico da parte del doppietto di non legame presente sull'azoto, si è proceduto con la derivatizzazione del gruppo amminico. Mediante trattamento di **3b** con Boc_2O a 40°C in THF è stato possibile ottenere il prodotto **1b**. Trattando **3b** con un equivalente di bicarbonato di sodio e un leggero eccesso di benzil cloroformiato in $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ (1:1) è stato invece possibile ottenere il prodotto **2b**. Facendo reagire **3b** in presenza di una quantità stechiometrica di anidride maleica in etere etilico come solvente e per successiva derivatizzazione dell'intermedio ottenuto in condizioni acide a refluxo, è stato possibile ottenere la maleimmide **5b**.



Schema 14: Preparazione dei naftoli sostituiti in posizione 8 utilizzati nelle prove catalitiche.

CATALIZZATORI DELLE PROVE ORGANOCATALITICHE

Al fine di attivare il sistema α,β -insaturo indenonico (chetone α,β -insaturo) si sono utilizzate diverse ammine primarie. Per aumentare l'efficacia del catalizzatore amminico sono stati realizzati dei sali catalitici utilizzando acidi organici come co-catalizzatori. Questi sistemi catalitici sono in grado di condensare il gruppo carbonilico dell'indenone e generare così uno ione imminio. Questo, vista la natura chirale del catalizzatore, presenta una delle due facce prochirali del sistema indenonico maggiormente schermata, quindi meno accessibile all'attacco da parte del nucleofilo (naftolo). Il catalizzatore riesce in sostanza a discriminare tra una delle due facce del sistema, guidando selettivamente la derivatizzazione in posizione β e quindi la configurazione assoluta del nuovo centro asimmetrico che si viene a formare (Figura 26).

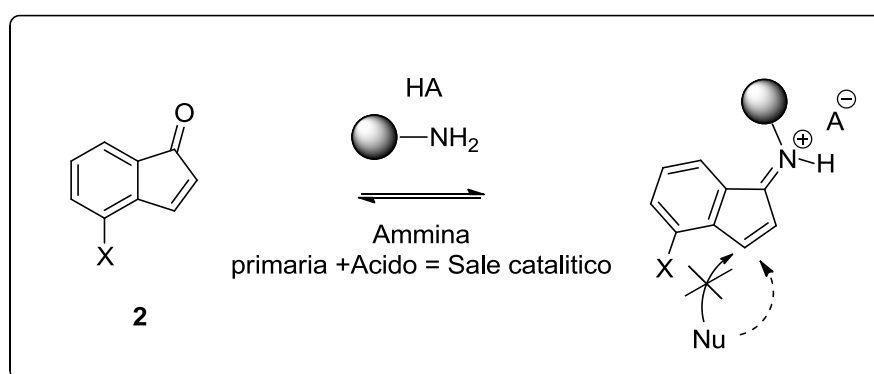


Figura 26

Inoltre il catalizzatore deve, almeno in linea di principio, essere in grado di guidare il “verso” con il quale il sistema naftolico si avvicina alla faccia meno ingombra dello ione imminio, da cui dipende il segno dell'angolo diedro del nuovo asse che si viene a formare. Se il nuovo legame C-C realizzato non è fermo (energia di barriera inferiore a 25 kcal/mol), il prodotto che si genera nell'ambiente di reazione tenderà, successivamente alla sua formazione, a ruotare attorno al legame semplice realizzando così l'equilibrio conformazionale previsto per le condizioni di esercizio; in questi casi non è quindi possibile dimostrare se il catalizzatore è in grado o meno di discriminare la modalità di ingresso del naftolo e non è possibile parlare di asse chirale stabile. Se invece, il nuovo legame C-C realizzato è fermo (energia di barriera superiore a 25 kcal/mol), il sistema non sarà in grado di riequilibrare, successivamente alla formazione del legame, nei rapporti conformazionali previsti dalle ipotetiche condizioni di equilibrio, ma manterrà la configurazione assiale definita dall'approccio che si viene a realizzare tra

ione imminio e naftolo. In questo modo il sistema catalitico potrebbe quindi essere in grado di guidare la formazione, oltre che del centro stereogenico, anche dell'asse chirale. Immaginando, per esempio, che il sistema catalitico riesca a schermare la faccia superiore dello ione imminio, l'attacco del nucleofilo avverrebbe preferenzialmente sulla faccia inferiore, andando a definire un arricchimento nella relativa configurazione assoluta del centro asimmetrico del prodotto che ne deriva. L'attacco del naftolo può, come già detto, avvenire in due differenti modi. A seconda della modalità preferenziale con cui si verifica, è possibile avere selettivamente un'elica sinistra o destrorsa e quindi un determinato eccesso nella configurazione dell'asse chirale presente (ipotizzando fermo il nuovo legame C-C). (Figura 27)

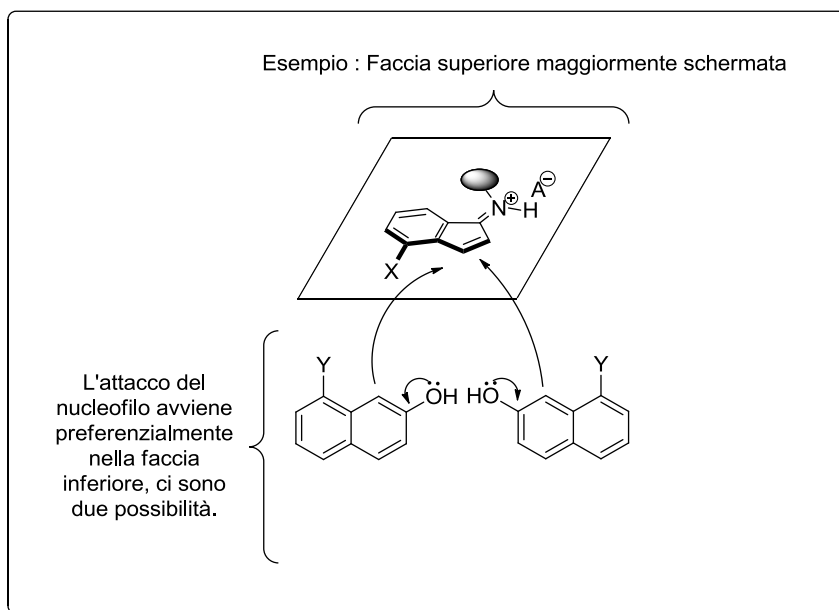
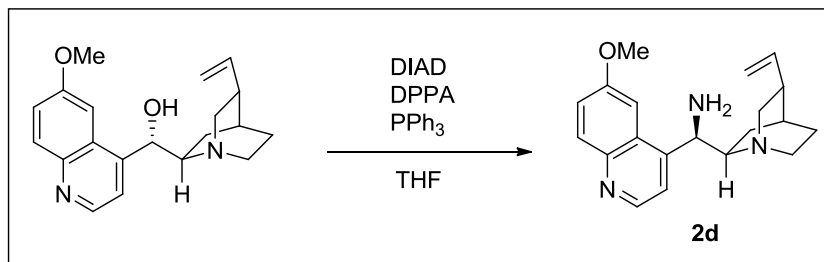


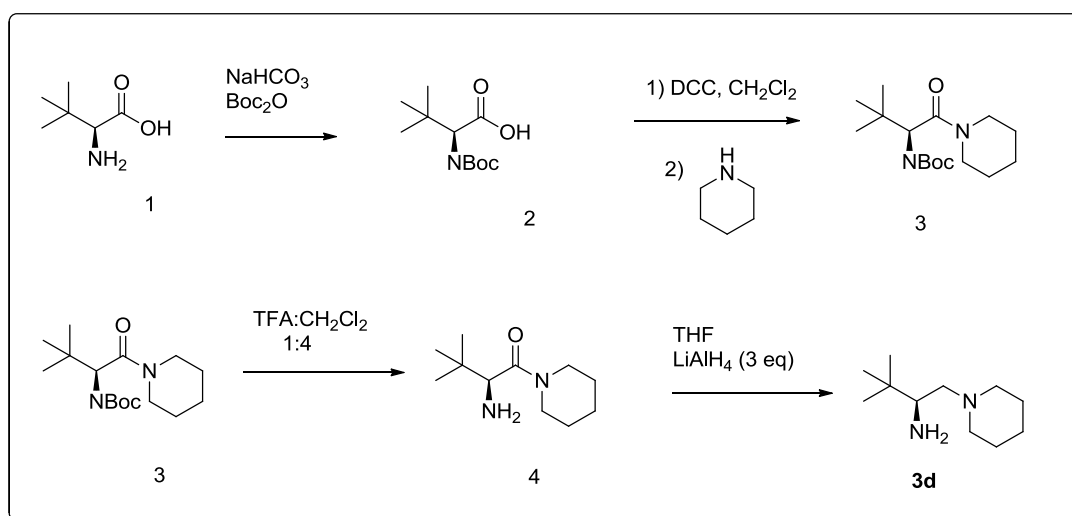
Figura 27

A questo scopo sono state utilizzate come catalizzatori la 9-ammino-9-deossi-epi-chinina (**9-epi-NH₂-QA = 1d**) e chinidina (**9-epi-NH₂-QD = 2d**). In particolare mi sono concentrato sulla sintesi della seconda ammina (**2d**), realizzando una reazione di Mitsunobu sul gruppo OH del corrispettivo alcaloide di partenza. (Schema 15)



Schema 15: Sintesi della 9-epi-NH₂-QD.

Inoltre è stato sintetizzato un derivato (**3d**) della *tert*-leucina (**1**), noto in letteratura per essere in grado di catalizzare con elevata stereoselettività addizioni nucleofile in posizione β di sistemi α,β -insaturi.^{26,27} Il primo passaggio della sequenza sintetica prevede la protezione dell'ammina libera dell'amminoacido (**1**) al fine di ottenere il prodotto protetto (**2**). Successivamente si è reso il gruppo OH un miglior gruppo uscente trattando **2** con DCC in DCM per poter quindi realizzare una sostituzione nucleofila in presenza di piperidina ottenendo così il prodotto **3**. Si è quindi liberato il gruppo amminico in TFA:CH₂Cl₂ (1:4) per ottenere **4** che è stato poi ridotto con un eccesso di LiAlH₄, ottenendo così il catalizzatore bifunzionale **3d** (Schema 16).



Schema 16: Sintesi di **3d**.

Ulteriori catalizzatori, presenti in dotazione del nostro laboratorio, utilizzati nelle prove catalitiche, sono quelli riportati in Figura 28. Per quanto riguarda la tiourea **5d** l'attivazione del sistema carbonilico avverrebbe mediante la formazione di legami a idrogeno.

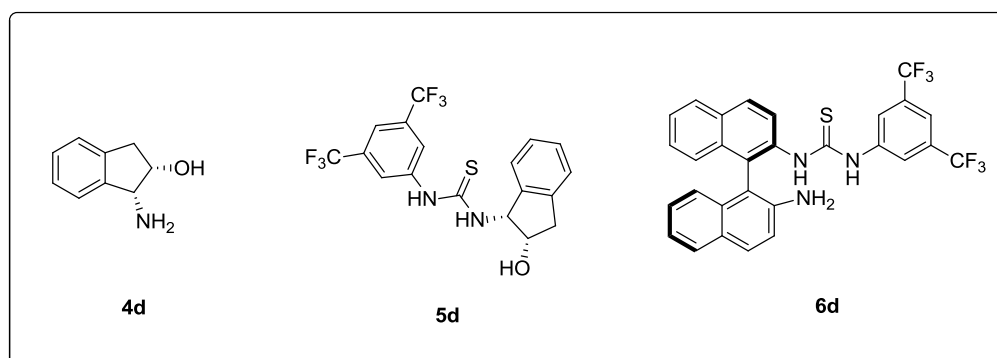


Figura 28: Alcuni catalizzatori utilizzati nelle prove catalitiche.

ACIDI DELLE PROVE ORGANOCATALITICHE

Nello studio del sistema catalitico sono stati impiegati differenti acidi carbossilici come co-catalizzatori (Figura 29). Infatti, sfruttando il fatto che la maggior parte delle trasformazioni chimiche coinvolte procede mediante intermedi o stati di transizione ionici, la scelta dell'appropriato catalizzatore in grado di formare una coppia ionica chirale può ottimizzare il controllo stereochimico reazione. L'acido **1c** utilizzato in coppia con la 9-*epi*-NH₂-QD (**2d**) ha fornito ottimi risultati in termini di resa e enantioselezione, nella derivatizzazione di chetoni α,β -insaturi in un precedente lavoro²⁵ realizzato dal gruppo di ricerca presso il quale ho svolto il periodo di tesi.

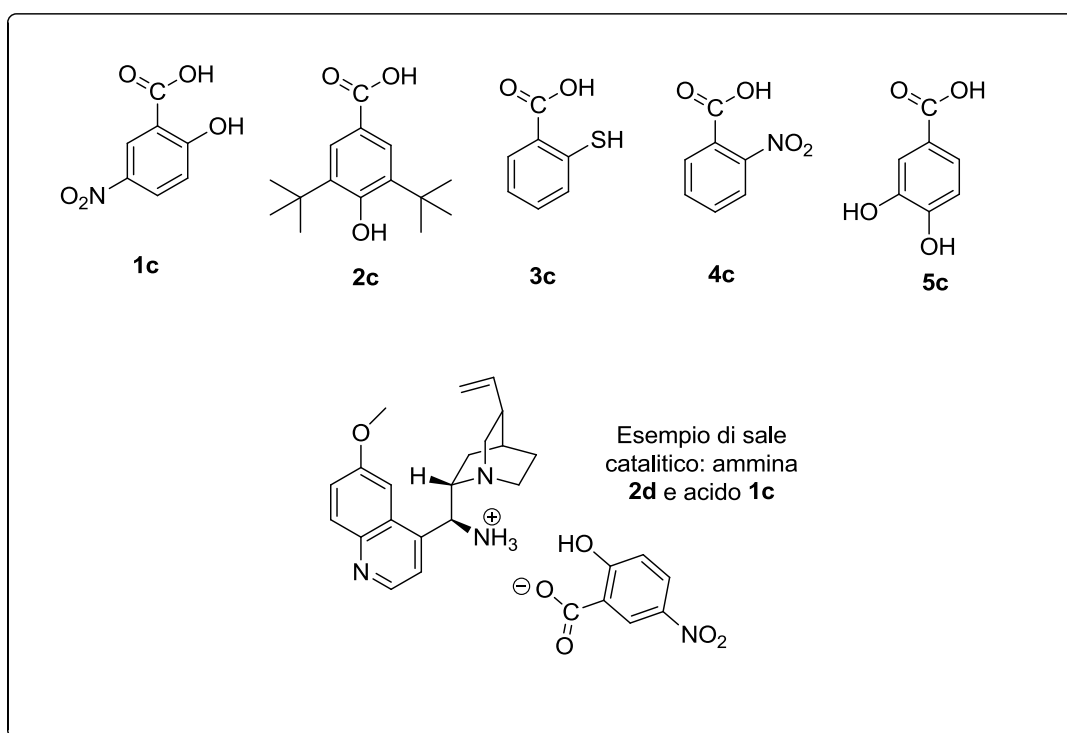


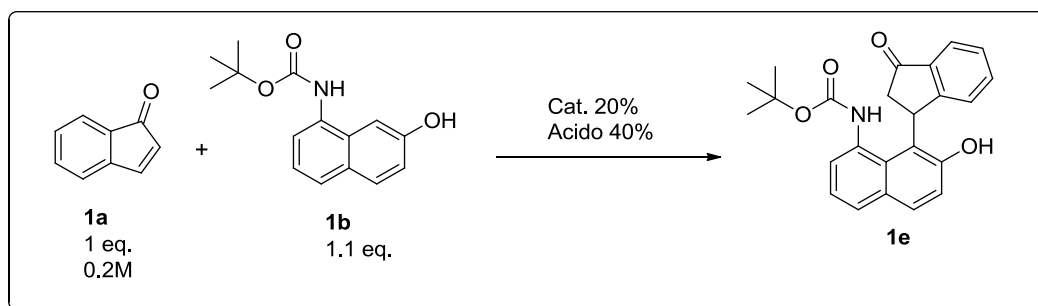
Figura 29: Acidi carbossilici utilizzati.

EFFETTO DELL'INGOMBRO SUL NAFTOLO

Prodotto 1e:

Inizialmente il nostro studio si è concentrato su prodotti “monosostituiti”, ovvero che presentassero ingombro sterico soltanto in una delle due “posizioni strategiche”. Aumentando i fattori sterici nei substrati di partenza, è infatti possibile pensare di incrementare l'energia di barriera del nuovo legame formato, ma d'altro canto, questo porta a una diminuzione della reattività dei reagenti stessi. Occorre quindi cercare di realizzare il giusto compromesso tra questi due fattori. Per valutare l'effetto dell'aumento di ingombro nella posizione 8 del naftolo, è stato fatto reagire l'indenone **1a** con il naftolo **1b**. (Tabella 3).

Tabella 3: Effetto dell'ingombro sul naftolo.



Reazione	Cat.	Acido	Solvente	tempo (h)	T (°C)	conv. % ^[a]	ee % ^[b]
1	1d	2c	Toluene	120	40	n.d.	47
2	1d	3c	Toluene	120	40	n.d.	45
3	1d	5c	Toluene	120	40	n.d.	7
4	2d	4c	Toluene	168	40	n.d.	69
5	2d	1c	Toluene	72	40	53	63
6	2d	1c	Toluene:DCM (1:1)	168	40	n.d.	40
7	2d	1c	Toluene	168	t.a.	n.d.	75
8	2d	1c	Br-benzene	56	t.a.	95	84
9	2d	1c	Br-benzene	56	0	0	-

[a] Determinata attraverso spettroscopia NMR. [b] Determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

Utilizzando le ammine **1d** e **2d** come catalizzatori, è stato fatto un primo screening sull'effetto che ha l'additivo acido (**c**) sull'enantioselezione della reazione in esame condotta in toluene a 40 °C (Reazioni 1-5) . L'acido che fornisce i migliori risultati in

termini di eccesso enantiomerico è il **4c** (Reazione 4), sfortunatamente la quantità di prodotto (**1e**) ottenuta con questo acido è relativamente bassa (valutazione quantitativa mediante TLC). L'acido quindi scelto per lo sviluppo della reazione è l'**1c** che, accoppiato all'ammina **2d**, garantisce una buona conversione dell'indenone di partenza (53%) e un discreto eccesso enantiomerico (63%) (Reazione 5). La reazione è stata poi realizzata in una miscela Toluene:DCM (1:1) al fine di aumentare la solubilità dei materiali di partenza, questo però ha ridotto drasticamente l'eccesso enantiomerico (Reazione 6). Successivamente, conducendo la reazione in toluene a temperatura ambiente è stato possibile aumentare l'eccesso enantiomerico a valori più incoraggianti (75%) (Reazione 7). Ottimi risultati sono stati ottenuti, sia in termini di conversione (95%) che di eccesso enantiomerico (84%), utilizzando il bromobenzene come solvente a temperatura ambiente (Reazione 8). Si è quindi pensato di realizzare la reazione a 0 °C in bromobenzene, ma sfortunatamente in queste condizioni questa non procede (Reazione 9). Mediante calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) realizzati sul prodotto **1e**, è stato possibile valutare gli stati fondamentali in cui, con buona probabilità, si dispone la molecola in esame. Come visto per il prodotto **9e**, sono possibili due stati fondamentali: **GS1** a minore energia, dove il protone del centro chirale è diretto verso l'atomo di azoto legato alla posizione 8 del sistema naftolico e **GS2** a energia superiore, in cui lo stesso protone è diretto verso il gruppo ossidrilico della parte naftolica (Figura 30). Anche in questo caso i due stati fondamentali si differenziano per il segno dell'angolo diedro assunto dall'asse.

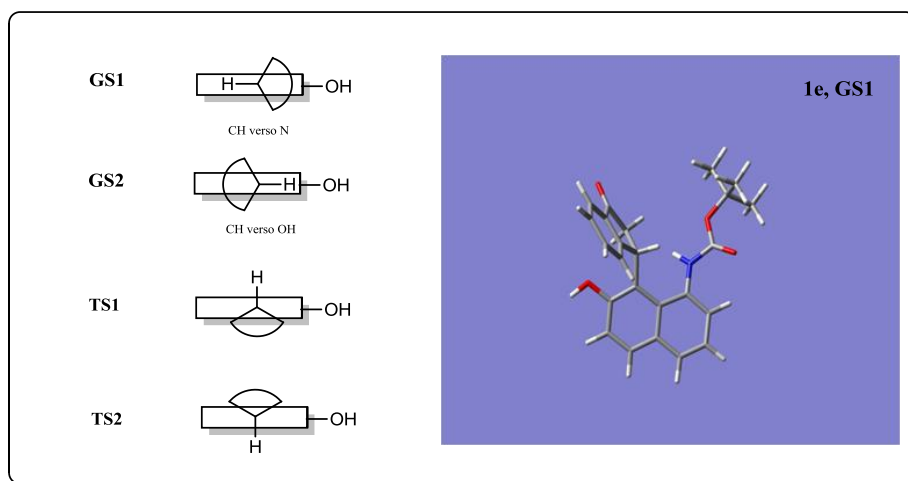


Figura 30: Schematizzazione degli stati fondamentali e di transizione valutati mediante calcolo per il prodotto **1e**. Rappresentazione tridimensionale della conformazione a minore energia (**GS1**).

Sono state quindi valutate le energie relative dei due possibili stati di transizione (**TS1** e **TS2**) e di **GS2** assegnando arbitrariamente valore 0.000 kcal/mol a quella dello stato

fondamentale **GS1** a minore energia. Si sono così determinate le barriere rotazionali teoriche per entrambe le possibili rotazioni (senso orario o antiorario) e tramite l'equazione di Boltzmann è stato possibile valutare le popolazioni percentuali assunte dai due stati fondamentali (Tabella 4).

Tabella 4: Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) per **1e**.

Conformero	Energia relativa (kcal/mol)	Popolazione(%)
GS1	0.000	90
GS2	1.311	10
TS1	28.188	-
TS2	17.359	-

I calcoli realizzati si trovano in ottimo accordo con le evidenze sperimentali, infatti studi $^1\text{H-NMR}$ (NOE)²⁸ su **1e**, hanno mostrato che questo prodotto esiste in soluzione come miscela di due conformeri e che a 25 °C in $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ essi sono presenti in un rapporto di equilibrio di 91:9 (Figura 31).

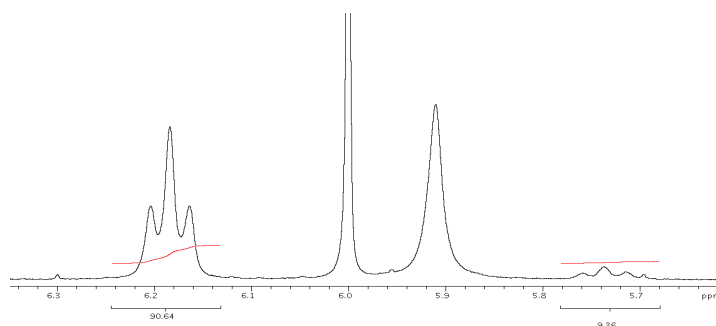


Figura 31: Segnali $^1\text{H-NMR}$ (300MHz in $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) relativi al protone del centro chirale (CH) per i due conformeri di **1e**.

La presenza di due segnali $^1\text{H-NMR}$ distinti già a temperatura ambiente, sta a significare che la interconversione tra i due conformeri è relativamente lenta rispetto alla scala dei tempi NMR e questo è indice di una energia di barriera relativamente alta (superiore alle 15 kcal/mol). Purtroppo, sia i calcoli computazionali che le evidenze sperimentali hanno mostrato che l'asse di legame del prodotto **1e** non è fermo (energia inferiore alle 25 kcal/mol). E' infatti presente un definito equilibrio conformazionale e non è quindi possibile parlare, per questa molecola, di asse chirale stabile. Nel prodotto in questione è

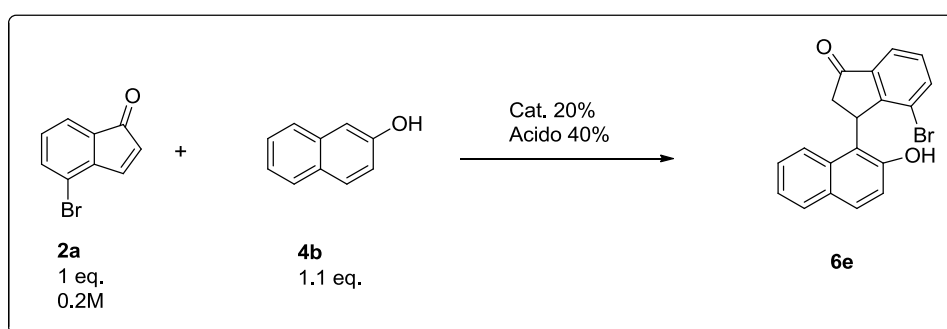
quindi presente un solo elemento chirale stabile, il centro stereogenico a cui fa riferimento l'eccesso enantiomerico presente in Tabella 3.

EFFETTO DELL'INGOMBRO SULL'INDENONE

Prodotto 6e:

A questo punto, continuando lo studio iniziato sui sistemi "monosostituiti", abbiamo concentrato la nostra attenzione sull'effetto che ha un aumento di ingombro sterico nella posizione 4 del sistema indenonico. Dunque è stato fatto reagire il naftolo **4b** con l'indenone **2a** (Tabella 5).

Tabella 5: Effetto dell'ingombro sull'indenone.



Reazione	Cat.	Acido	Solvente	Tempo(h)	T (°C)	Conversione% ^[a]	ee % ^[b]
1	1d	1c	Toluene	120	t.a.	60	71
2	2d	1c	Toluene	120	t.a.	83	78
3	2d	1c	Br-benzene	56	t.a.	98	88
4	2d	1c	Br-benzene	56	0	0	-

[a] Determinata attraverso spettroscopia NMR. [b] Determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

Inizialmente la reazione è stata realizzata in toluene a temperatura ambiente, utilizzando le ammine **1d** e **2d** come catalizzatori e l'acido **1c** come additivo. In queste condizioni si sono ottenuti risultati incoraggianti in termini di conversione ed eccesso enantiomerico (Reazioni 1-2). Successivamente la reazione è stata condotta a temperatura ambiente in bromobenzene e anche in questo caso si sono ottenuti ottimi risultati in termini di conversione dell'indenone di partenza (98 %) e di enantioselezione (88 %) (Reazione 3). Infine è stato fatto un ulteriore test a 0 °C in bromobenzene per cercare di incrementare ulteriormente l'*ee* (%) ma sfortunatamente in queste condizioni la reazione non procede (Reazione 4).

Attraverso calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) realizzati sul prodotto **6e** è stato possibile valutare gli stati fondamentali per la molecola in esame: **GS1** a energia inferiore dove il protone del centro chirale è diretto verso H-8 del naftolo e **GS2** a energia superiore dove lo stesso protone si trova nelle vicinanze del gruppo ossidrilico legato all'anello naftolico (Figura 32).

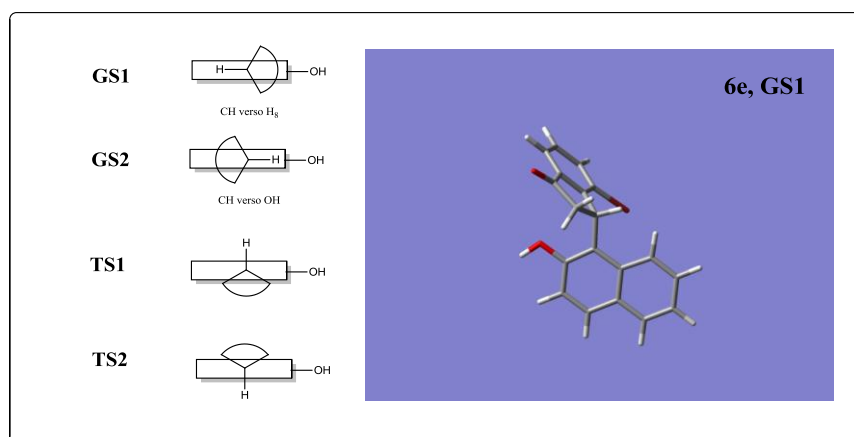


Figura 32: Schematizzazione degli stati fondamentali e di transizione valutati mediante calcolo per il prodotto **6e**. Rappresentazione tridimensionale della conformazione a minore energia (**GS1**).

Attraverso calcoli computazionali è stato possibile valutare le energie relative dei due possibili stati di transizione (**TS1** e **TS2**) e di **GS2** assegnando arbitrariamente energia 0.000 kcal/mol allo stato fondamentale a minore energia (**GS1**). Sono state quindi valutate entrambe le energie di barriera teoriche e le popolazioni relative ai due stati fondamentali (Tabella 6)

Tabella 6: Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) per **6e**.

Conformero	Energia relativa (kcal/mol)	Popolazione(%)
GS1	0.000	60
GS2	0.244	40
TS1	22.818	-
TS2	20.215	-

Anche in questo caso i calcoli realizzati si trovano in accordo con i dati sperimentali. Infatti studi realizzati mediante $^1\text{H-NMR}$ hanno mostrato che il prodotto **6e** esiste in

soluzione come miscela di due conformeri all'equilibrio e che a 25 °C in DMSO-*d*₆ sono presenti in un rapporto di 84:16 (vedi Figura 33).

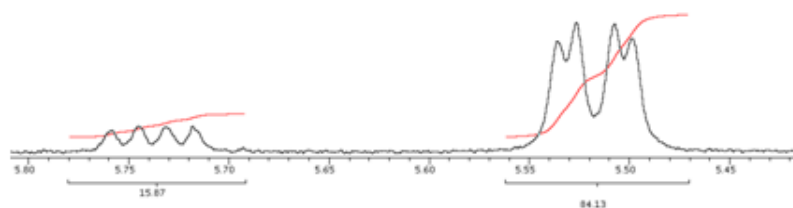


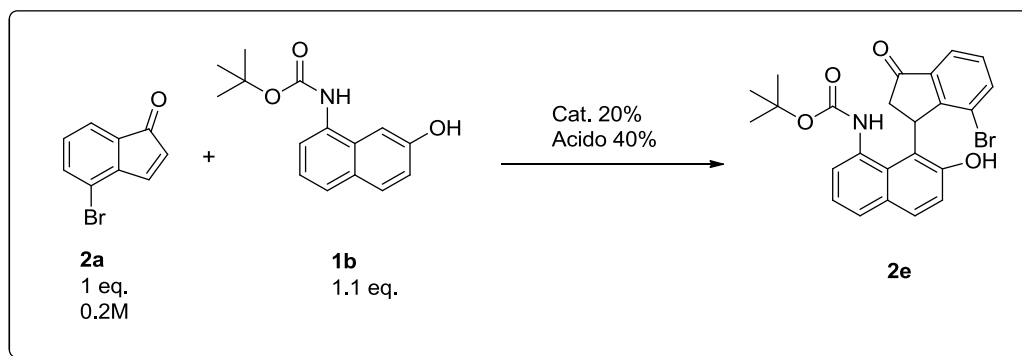
Figura 33: Segnali ¹H-NMR (300MHz in DMSO-*d*₆) relativi al protone del centro chirale (CH) per i due conformeri di **6e**.

Per il prodotto **6e** è stato possibile valutare l'effettiva energia di barriera sperimentale mediante tecnica EXSY, ovvero realizzando NOE sul segnale del conformero minoritario a tempi crescenti di acquisizione in maniera tale da ottenere un aumento lineare della area del segnale relativo al conformero maggioritario da cui è possibile risalire alla energia di barriera sperimentale. Questa barriera energetica è risultata essere pari a 21.98 kcal/mol. Anche in questo caso esiste una rotazione (relativamente lenta) attorno al legame semplice in esame che porta ad avere un definito equilibrio conformazionale per il prodotto **6e**. Il prodotto presenta, a temperatura ambiente, un solo elemento chirale stabile: il centro stereogenico, a cui fa riferimento l'eccesso enantiomerico riportato in Tabella 5. Lo studio realizzato sui sistemi "monosostituiti" ha mostrato la necessità di avere ingombro in entrambe le "posizioni strategiche" del prodotto al fine di ottenere un'asse chirale stabile a temperatura ambiente.

EFFETTO DI UN DOPPIO INGOMBRO

Prodotto 2e:

Le prove realizzate fin qui hanno mostrato che, per generare un'asse chirale stabile, è necessario (ma non sufficiente) avere un doppio ingombro. A questo proposito sono stati studiati prodotti che presentassero ingombro sterico in entrambe le "posizioni strategiche" del sistema. E' stato fatto quindi reagire l'indenone **2a** con il naftolo **1b** (Tabella 7).

Tabella 7: Prodotto **2e**

Reazione	Cat.	Acido	Solvente	Tempo(h)	T (°C)	Conversione% ^[a]	ee % ^[b]
1	1d	1c	Toluene	56	40	n.d.	57
2	2d	1c	Toluene	56	40	n.d.	60
3	3d	1c	Toluene	84	40	n.d.	52
4	4d	1c	Toluene	96	40	46	50
5	5d	1c	Toluene	96	40	0	-
6	6d	1c	Toluene	96	40	0	-
7	2d	1c	F-Benzene	56	40	74	72
8	2d	1c	Acetone	56	40	33	58
9	2d	1c	H ₂ O	56	40	0	-
10	2d	1c	DMSO	56	40	0	-
11	2d	1c	THF	56	40	15	n.d.
12	2d	1c	Br-Benzene	56	40	91	71
13	2d	1c	Toluene Anidro	56	40	82	66
14	2d	1c	F-Benzene	56	t.a.	59	80
15	2d	1c	Br-Benzene	56	t.a.	71	82
16	3d	1c	Br-Benzene	56	t.a.	23	65
17	1d	1c	Toluene	120	t.a.	0	-
18	3d	1c	Toluene	96	t.a.	0	-
19	2d	1c	Br-Benzene	56	0	0	-
20	1d	1c	Toluene	120	60	n.d.	25

[a] Determinata attraverso spettroscopia NMR. [b] Determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

Inizialmente la reazione è stata condotta a 40 °C in toluene utilizzando l'acido **1c** come co-catalizzatore. In queste condizioni è stato fatto un rapido screening dei catalizzatori (Reazioni 1-6). Le ammine **1d** e **2d** si sono confermate i migliori catalizzatori per questa reazione, fornendo i più alti valori di eccesso enantiomerico (Reazioni 1-2). Il derivato della *tert*-leucina (**3d**) ha fornito un eccesso enantiomerico inferiore rispetto ai derivati della cinchona descritti in precedenza (Reazione 3). L'ammina **4d** ha fornito discreti valori di conversione (46%) e di enantioselezione (50%) (Reazione 4), mentre la tiourea

5d e l'ammina **6d** non si sono mostrate in grado di catalizzare la reazione d'interesse (Reazione 5-6).

A questo punto, utilizzando l'ammina **2d** e l'acido **1c** come sistema catalitico a 40 °C, è stato studiato l'effetto del solvente sulla reazione. Conducendo la reazione in Fluoro-Benzene si sono ottenuti buoni valori di conversione (59%) e di eccesso enantiomerico (80%) (Reazione 7). In Acetone si ottengono discrete enantioselezioni ma basse conversioni dell'indenone di partenza (Reazione 8). In H₂O e DMSO la reazione non procede: nel primo caso per la scarsa solubilità dei reagenti di partenza in acqua, nel secondo caso probabilmente il DMSO ha un effetto altamente coordinante sui reagenti rendendoli di fatto non reattivi (Reazioni 9-10). Utilizzando THF come solvente si ha un basso valore di conversione e questo non ha permesso l'isolamento del prodotto per la determinazione dell'eccesso enantiomerico (Reazione 11). Ottimi valori di conversione e eccesso enantiomerico sono stati ottenuti utilizzando il bromobenzene come solvente (Reazione 12). In toluene anidro si sono ottenuti buoni risultati (Reazione 13), sottolineando il fatto che la presenza di acqua nel solvente ha un effetto deleterio sulla reazione. Molto probabilmente l'acqua entra troppo presto nel ciclo catalitico ostacolando la formazione del prodotto. A questo punto si è pensato di condurre la reazione a temperatura ambiente al fine di aumentare l'eccesso enantiomerico. Ottimi valori di conversione e eccesso enantiomerico sono stati realizzati utilizzando fluorobenzene e bromobenzene a temperatura ambiente (Reazioni 14-15). E' stato testato il catalizzatore **3d** in bromobenzene a temperatura ambiente (Reazione 16), ma anche in questo caso si sono ottenuti risultati peggiori rispetto all'ammina **2d**. Sia utilizzando l'ammina **1d** che il catalizzatore **3d** in toluene a temperatura ambiente la reazione non procede (Reazione 17-18). Per aumentare l'*ee*(%) si è provata la reazione a 0 °C in bromobenzene, ma anche in questo caso la reazione non avviene a questa temperatura (Reazione 19). Infine è stato fatto un test a 60 °C in toluene e come previsto, si ha un crollo dell'eccesso enantiomerico (Reazione 20).

Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) realizzati sul prodotto **2e** hanno evidenziato che anche in questo caso la molecola presenta due stati fondamentali: **GS1** a energia inferiore dove il protone del centro asimmetrico è diretto verso l'azoto del gruppo carbammato legato alla posizione 8 del sistema naftolico e **GS2** a energia inferiore dove lo stesso protone si trova in direzione del gruppo ossidrilico del naftolo. (Figura 34)

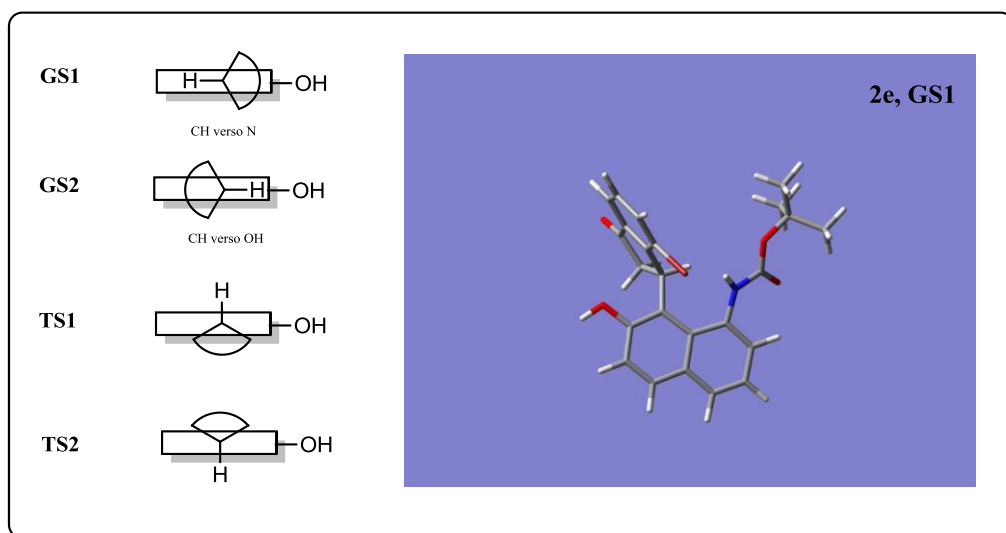


Figura 34: Schematizzazione degli stati fondamentali e di transizione valutati mediante calcolo per il prodotto **2e**. Rappresentazione tridimensionale della conformazione a minore energia (**GS1**).

Mediante calcoli computazionali sono state valutate le energie relative dei due stati di transizioni (**TS1** e **TS2**) derivanti dalle due possibili rotazioni attorno all'asse di legame e di **GS2**, assegnando arbitrariamente energia 0.000 kcal/mol allo stato fondamentale **GS1** (Tabella 8).

Tabella 8: Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) per **2e**.

Conformero	Energia relativa (kcal/mol)	Popolazione(%)
GS1	0.000	100
GS2	3.900	0
TS1	n.d.	-
TS2	26.000	-

I dati sperimentali si trovano in accordo con i risultati computazionali, infatti studi $^1\text{H-NMR}$ hanno mostrato che il prodotto **2e** esiste sotto forma di un unico conformero a 25 °C in $\text{DMSO-}d_6$. Non sono stati infatti determinati segnali relativi ad un altro conformero del prodotto in tutte le reazioni realizzate (vedi Figura 35).

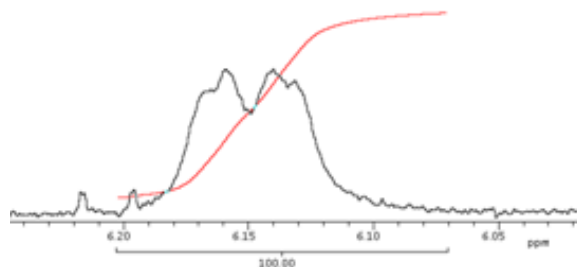
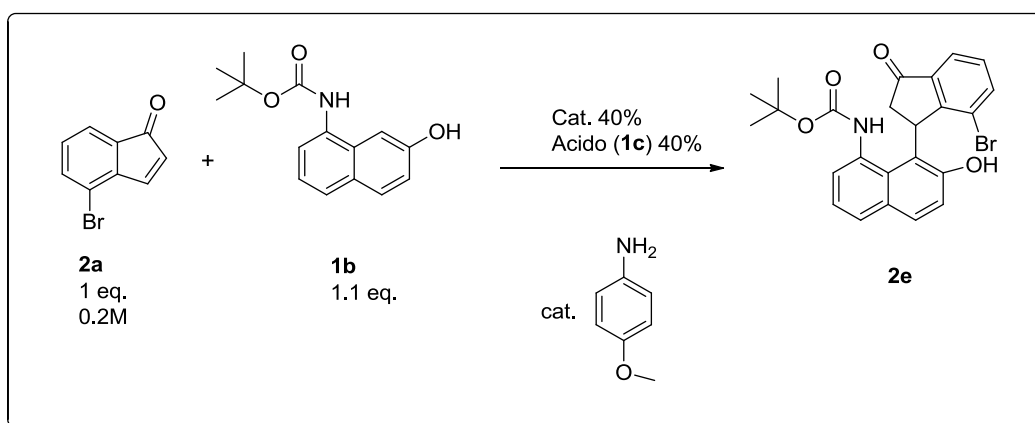


Figura 35: Segnale $^1\text{H-NMR}$ (300MHz in $\text{DMSO-}d_6$) relativo al protone del centro chirale (CH) per il prodotto **2e**.

Vista l'elevata affidabilità mostrata fino a questo momento dai calcoli computazionali e un'incertezza del dato calcolato di circa ± 1 kcal/mol, è plausibile che il prodotto **2e** presenti un'asse di legame fermo (energia di barriera superiore a 25 kcal/mol) e che il sistema esista solamente con una determinata configurazione specifica dell'asse stesso. Infatti l'unico conformero determinato per il prodotto in questione, presenta il protone del gruppo chirale diretto verso l'azoto legato alla posizione 8 del sistema naftolico. Il prodotto **2e** avrebbe quindi due elementi chirali stabili, il centro stereogenico e l'asse, anche a temperatura ambiente.

Per valutare se il catalizzatore ha un ruolo definito nella scelta della configurazione dell'asse che si viene a realizzare, è stata condotta una reazione in presenza di un catalizzatore achirale: la 4-metossianilina (Schema 17).



Schema 17

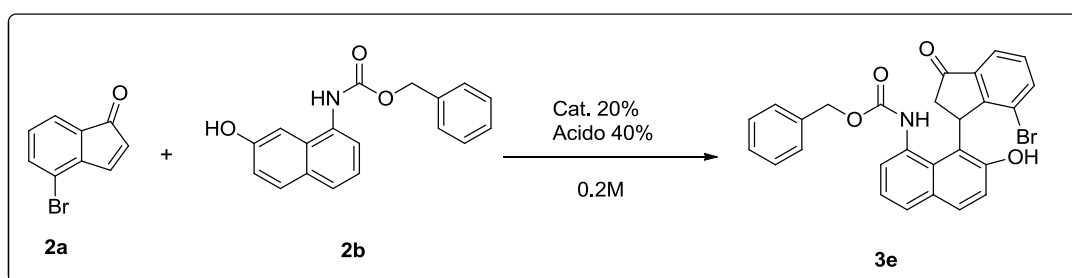
Anche in questo caso l'unico conformero in cui è presente il prodotto **2e** è quello visto in precedenza, questo ci ha fatto supporre che l'attacco del naftolo alla faccia meno ingombra dello ione imminio può avvenire in un solo modo, quello che porta alla formazione del sistema che presenta il protone del centro chirale diretto verso l'azoto legato in posizione 8 del gruppo naftolico.

Per valutare l'effettiva presenza di un asse chirale stabile è stato condotto il seguente esperimento: il prodotto **2e** è stato sciolto in DMSO-*d*₆ in un tubo per NMR, che è stato quindi mantenuto in un bagno ad olio preriscaldato alla temperatura di 130 °C per una notte. Passato questo lasso di tempo è stato registrato uno spettro ¹H-NMR sul tubo al fine di valutare se l'energia termica fornita al sistema viene utilizzata da **2e** per ruotare e disporsi in un'altra conformazione. Sfortunatamente questo test non è stato di alcuna utilità, in quanto il prodotto così trattato si è degradato termicamente. Probabilmente l'energia di barriera per raggiungere il secondo stato fondamentale della molecola è talmente alta, che prima di raggiungerlo il sistema tende a degradarsi.

Prodotto 3e:

Continuando lo studio iniziato sui sistemi "bisostituiti" abbiamo provato a modificare la tipologia di ingombro presente nel naftolo. A questo proposito è stato fatto reagire il naftolo **2b** con l'indenone **2a** (Tabella9).

Tabella 9: Prodotto **3e**.



Reazione	Cat.	Acido	2a	2b	Solvente	Tempo(h)	T (°C)	Conversione% ^[a]	ee % ^[b]
1	1d	1c	1eq.	1.1eq.	Toluene	120	40	n.d.	46
2	2d	1c	2eq.	1eq.	Toluene	120	40	n.d.	57
3	2d	1c	1eq.	1.1eq.	Br-benzene	56	t.a.	76	67

[a]Determinata attraverso spettroscopia NMR. [b] Determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

Inizialmente le prove sono state condotte a 40 °C in toluene utilizzando come catalizzatori le ammine **1d** e **2d** in presenza di **1c** come additivo acido. Discreti valori di eccesso enantiomerico si sono ottenuti con l'ammina **1d** utilizzando la classica stechiometria di reazione scelta fino a questo punto (Reazione 1). Vista la generale difficoltà riscontrata nella separazione mediante cromatografia su silice del prodotto di

reazione (e) dal naftolo di partenza (b) non reagito, si è pensato, a questo stadio, di realizzare la reazione con un eccesso di indenone (a) per cercare di ridurre al minimo la quantità di naftolo presente a fine reazione. Utilizzando l'ammina **2d** come catalizzatore sono stati fatti reagire 2 equivalenti di indenone **2a** e 1 equivalente di naftolo **2b** (Reazione 2). Questo purtroppo non ha risolto il problema, in quanto anche in queste condizioni la conversione del naftolo (valutata mediante TLC) rimane relativamente bassa, comunque con questa stechiometria l'eccesso enantiomerico è aumentato rispetto alla reazione precedente. Infine si sono ottenuti buoni risultati, sia in termini di eccesso enantiomerico (67%) che di conversione dell'indenone di partenza (76%), utilizzando bromobenzene come solvente e conducendo la reazione a temperatura ambiente (Reazione 3). Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) realizzati sul prodotto **3e** hanno evidenziato che anche in questo caso la molecola presenta due stati fondamentali: **GS1** a energia inferiore dove il protone del centro chirale è diretto verso l'azoto del gruppo legato alla posizione 8 del sistema naftolico e **GS2** a energia inferiore dove lo stesso protone è diretto in direzione del gruppo ossidrilico del naftolo (Figura 36). I due stati fondamentali si differenziano per il segno dell'angolo diedro assunto dall'asse di legame.

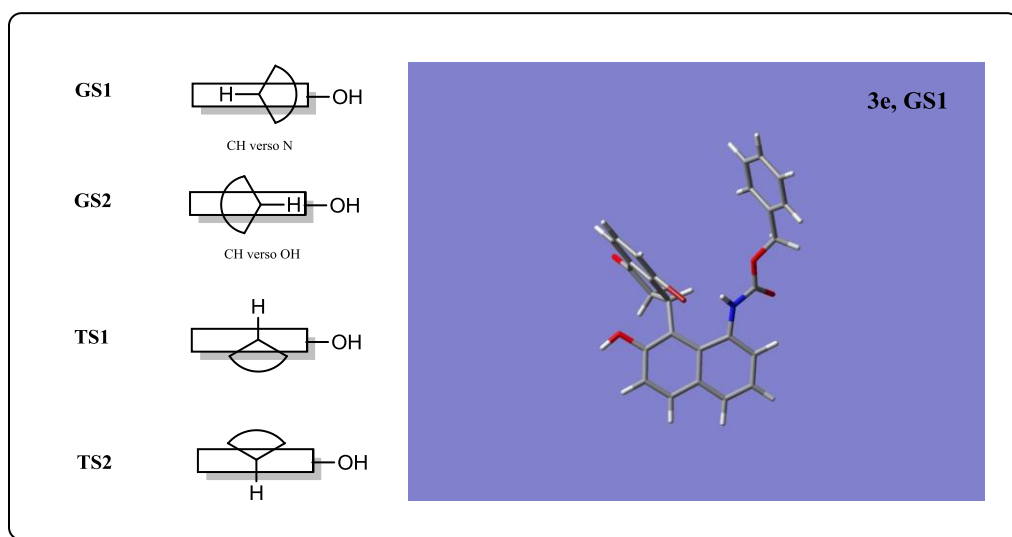


Figura 36: Schematizzazione degli stati fondamentali e di transizione valutati mediante calcolo per il prodotto **3e**. Rappresentazione tridimensionale della conformazione a minore energia (**GS1**).

Mediante calcoli computazionali sono state valutate le energie relative dei due stati di transizioni (**TS1** e **TS2**) dovuti alle due possibili rotazioni attorno all'asse di legame (in senso orario o antiorario) e dello stato fondamentale a energia superiore **GS2**, assegnando arbitrariamente energia 0.000 kcal/mol allo stato fondamentale **GS1** (Tabella 10).

Tabella 10: Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) per **3e**.

Conformero	Energia relativa (kcal/mol)	Popolazione(%)
GS1	0.000	100
GS2	4.060	0
TS1	28.748	-
TS2	24.600	-

I dati sperimentali si trovano in buon accordo con i risultati computazionali, infatti studi $^1\text{H-NMR}$ hanno mostrato che il prodotto **3e** esiste sotto forma di un unico conformero a 25 °C in DMSO-*d*₆. Non sono stati infatti determinati segnali relativi ad altri conformeri del prodotto in tutte le reazioni realizzate (vedi Figura 37).

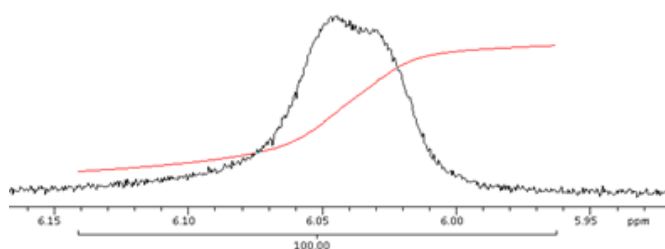


Figura 37: Segnale $^1\text{H-NMR}$ (300MHz in DMSO-*d*₆) relativo al protone del centro chirale (CH) per il prodotto **3e**.

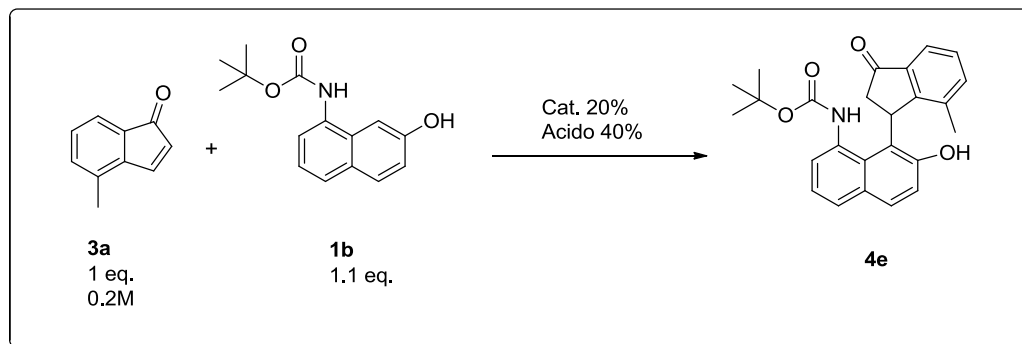
Siccome non sono presenti segnali $^1\text{H-NMR}$ relativi ad altre conformazioni, non è stato possibile valutare l'energia di barriera sperimentale per il prodotto **3e**. I calcoli computazionali forniscono un'energia di barriera al limite per considerare fermo il legame C-C in esame (24.455 kcal/mol). Possono quindi presentarsi due situazioni: l'asse della molecola è fermo (energia di barriera effettiva superiore a 25 kcal/mol) e si genera durante la formazione del nuovo legame con una selettività completa. Questo porterebbe quindi alla formazione di un unico conformero che presenta due elementi stabili di chiralità anche a temperatura ambiente. Oppure l'asse della molecola è in grado di ruotare (energia di barriera effettiva inferiore alle 25 kcal/mol) ma solo una conformazione è accessibile energeticamente al sistema e risulta quindi essere popolata, in questo caso il sistema avrebbe un solo elemento stabile di chiralità (il centro stereogenico) a temperatura ambiente.

Prodotto 4e:

A questo punto, continuando lo studio intrapreso sui sistemi “bisostituiti”, abbiamo provato a variare la tipologia di sostituente presente sull’indenone di partenza.

Abbiamo quindi fatto reagire l’indenone **3a** con il naftolo **1b** (Tabella 11).

Tabella 11: Prodotto **4e**.



Reazione	Cat.	Acido	Solvente	Tempo(h)	T (°C)	Conversione% ^[a]	ee % ^[b]
1	1d	1c	Toluene	96	40	n.d.	25
2	2d	1c	Toluene	96	40	n.d.	37
3	2d	1c	Br-benzene	56	t.a.	95	68

[a] Determinata attraverso spettroscopia NMR. [b] Determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

Inizialmente la reazione è stata condotta in toluene a 40 °C utilizzando come catalizzatori le ammine **1d** e **2d** e l’acido **1c** come additivo (Reazioni 1-2). L’ammina **2d** fornisce una migliore enantioselezione rispetto alla **1d** per la reazione in esame. La reazione è stata successivamente provata a temperatura ambiente utilizzando il bromobenzene come solvente (Reazione 3). In queste condizioni si realizza un’elevata conversione dell’indenone di partenza (95%) e si ottengono buone enantioselezioni (68%).

Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) realizzati sul prodotto **4e** hanno evidenziato che la molecola presenta due stati fondamentali: **GS1** a energia inferiore dove il protone del centro chirale è diretto verso l’azoto del gruppo legato alla posizione 8 del sistema naftolico e **GS2** a energia inferiore dove lo stesso protone è diretto verso il gruppo ossidrilico del naftolo (Figura 38). Anche in questo caso i due stati fondamentali si differenziano per il segno dell’angolo diedro assunto dall’asse di legame.

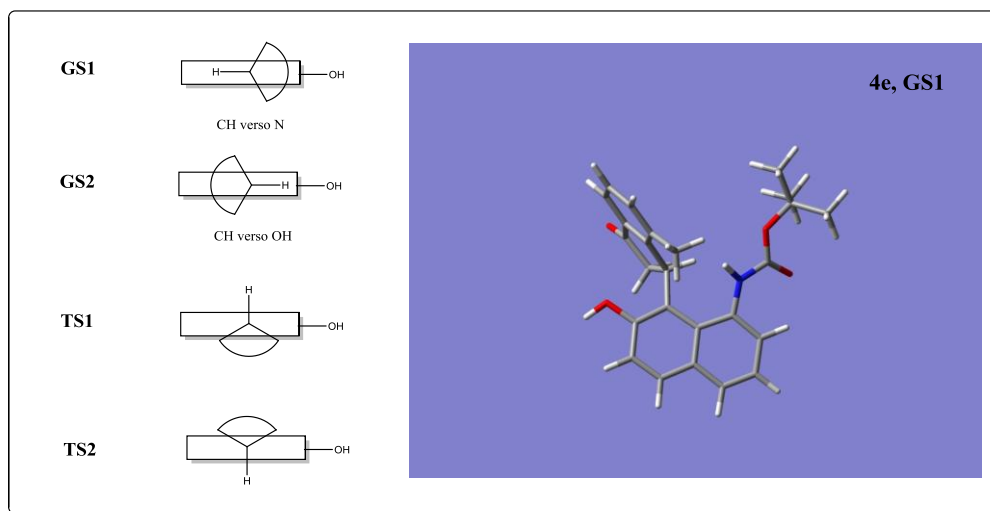


Figura 38: Schematizzazione degli stati fondamentali e di transizione valutati mediante calcolo per il prodotto **4e**. Rappresentazione tridimensionale della conformazione a minore energia (**GS1**).

Mediante calcoli computazionali è stato quindi possibile identificare le energie relative di **GS2**, **TS1** e **TS2** assegnando arbitrariamente a **GS1** (conformazione a energia inferiore) valore 0.000 kcal/mol (Tabella 12).

Tabella 12: Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) per **4e**.

Conformero	Energia relativa (kcal/mol)	Popolazione(%)
GS1	0.000	83
GS2	0.943	17
TS1	30.424	-
TS2	24.620	-

Studi $^1\text{H-NMR}$ hanno evidenziato che il prodotto **4e** sembrerebbe essere presente in soluzione come unico conformero. Infatti a 25°C in $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ è presente un unico segnale riferibile al protone del centro chirale (CH) e a meno che non siano presenti sovrapposizioni con altri segnali, questo sta a indicare che il prodotto si presenta in soluzione con un'unica configurazione dell'asse di legame (Figura 39).

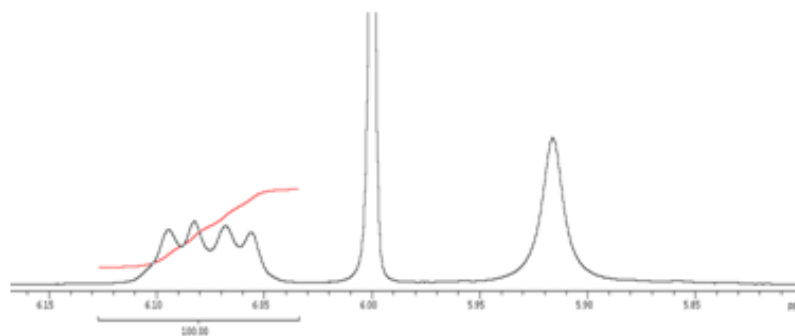


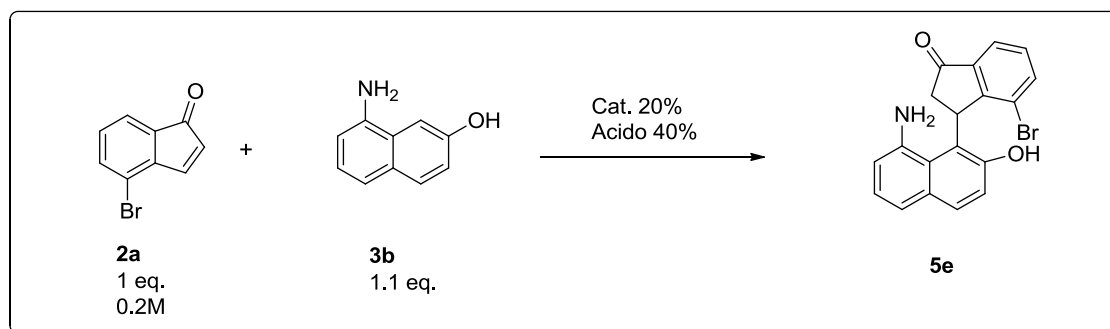
Figura 39: Segnale $^1\text{H-NMR}$ (300MHz in $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$)
relativo al protone del centro chirale (CH) per il prodotto **4e**.

Anche in questo caso, come già visto per il prodotto **3e**, si possono presentare due possibilità. Ipotizzando fermo il legame C-C in esame (energia di barriera effettiva superiore a 25 Kcal/mol) è possibile concludere che l'asse che si viene a realizzare durante la reazione si forma con una completa selettività. In questo modo il sistema presenterebbe due elementi di chiralità stabili anche a temperatura ambiente. Oppure, se il legame C-C non è fermo (energia di barriera effettiva inferiore a 25 kcal/mol), significa che l'energia dei possibili stati fondamentali presenti per la molecola, permette a uno solo di questi di essere popolato. In questo caso il sistema presenterebbe un solo elemento di chiralità stabile a temperatura ambiente, il centro chirale.

Prodotto 5e:

Nonostante la presenza di un gruppo amminico libero legato alla posizione 8 dell'anello naftolico possa, in linea di principio, essere causa di reazioni competitive dovute all'attivazione del sistema arilico da parte del doppietto di non legame presente sull'azoto, abbiamo deciso comunque di provare a far reagire il naftolo **3b** con l'indenone **2a** (Tabella 13).

Tabella 13: Prodotto **5e**.



Reazione	Cat.	Acido	Solvente	Tempo(h)	T (°C)	Conversione% ^[a]	ee % ^[b]
1	1d	1c	Toluene	96	40	n.d.	6
2	2d	1c	Toluene	96	40	n.d.	1

[a] Determinata attraverso spettroscopia NMR. [b] Determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

La reazione è stata condotta in toluene a 40 °C utilizzando le ammine **1d** e **2d** come catalizzatori e l'acido **1c** come co-catalizzatore (Reazioni 1-2). In entrambi i casi, realizzando una TLC sul grezzo di reazione, è stato possibile valutare la presenza di più prodotti di reazione. Il prodotto maggioritario, isolato mediante colonna cromatografica, è stato analizzato mediante ¹H-NMR e sembrerebbe essere il prodotto di interesse (**5e**). Entrambe le reazioni realizzate portano alla formazione di una miscela racemica. Questo è probabilmente dovuto alla presenza dell'ammina libera del naftolo di partenza (**3b**) che potrebbe essere in grado di catalizzare la reazione realizzando uno ione imminio con l'indenone. Questo, presenterebbe le due facce prochirali del sistema indenonico perfettamente identiche e non vi sarebbe quindi alcuna selezione sulla modalità di attacco del nucleofilo. Mediante calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) realizzati sul prodotto **5e**, è stato possibile valutare gli stati fondamentali in cui, con buona probabilità, si dispone la molecola in esame: **GS1** a minore energia, dove il protone del centro chirale è diretto verso l'atomo di azoto amminico e **GS2** a energia superiore, in cui lo stesso protone è diretto verso il gruppo ossidrilico della parte naftolica (Figura 40). Anche in questo caso i due stati fondamentali si differenziano per il segno dell'angolo diedro assunto dall'asse.

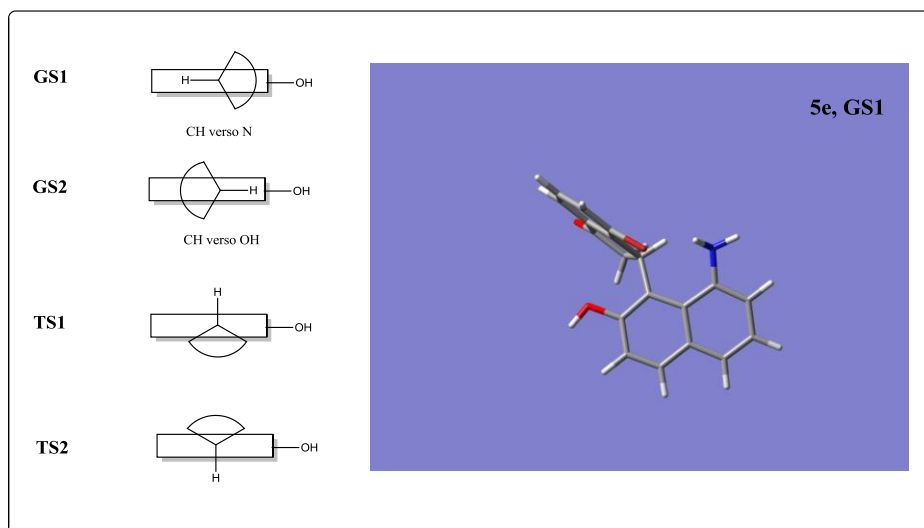


Figura 40: Schematizzazione degli stati fondamentali e di transizione valutati mediante calcolo per il prodotto **5e**. Rappresentazione tridimensionale della conformazione a minore energia (**GS1**).

Sono state quindi valutate le energie relative dei due possibili stati di transizione (**TS1** e **TS2**) e di **GS2** assegnando arbitrariamente valore 0.000 kcal/mol a quella dello stato fondamentale **GS1** a minore energia. Si sono così determinate le barriere rotazionali teoriche per entrambe le possibili rotazioni (senso orario o antiorario) e tramite l'equazione di Boltzmann è stato possibile valutare le popolazioni percentuali assunte dai due stati fondamentali (Tabella 14).

Tabella 14: Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) per **5e**.

Conformero	Energia relativa (kcal/mol)	Popolazione(%)
GS1	0.000	100
GS2	2.970	0
TS1	31.895	-
TS2	25.210	-

I dati sperimentali si trovano in buon accordo con i risultati computazionali, infatti studi $^1\text{H-NMR}$ hanno mostrato che il prodotto **5e** esiste sotto forma di un unico conformero a 25 °C in DMSO-*d*₆. Non sono stati infatti determinati segnali relativi ad altri conformeri del prodotto nelle due reazioni realizzate (vedi Figura 41).

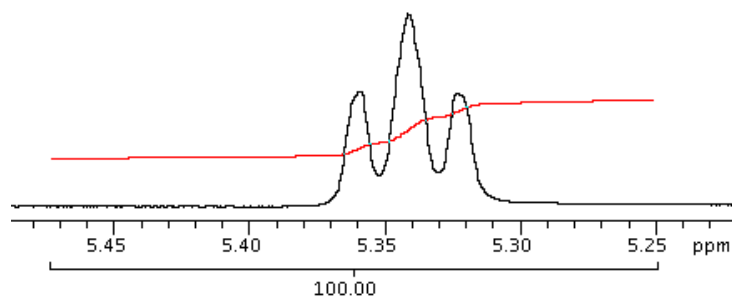


Figura 41: Segnale $^1\text{H-NMR}$ (300MHz in DMSO-*d*₆) relativo al protone del centro chirale (CH) per il prodotto **5e**.

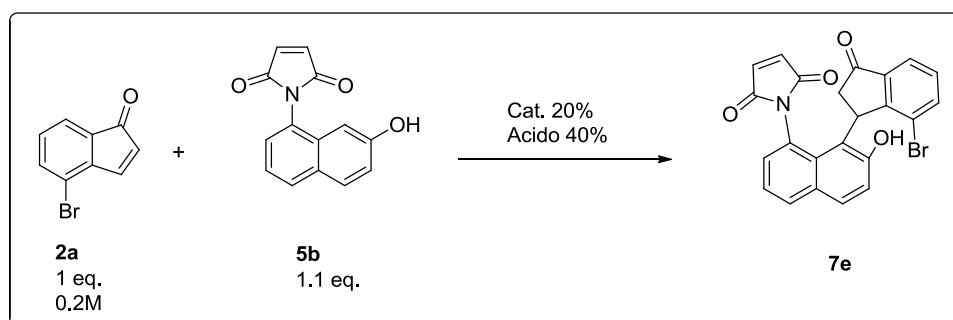
Vista la buona affidabilità mostrata dai calcoli computazionali, è plausibile pensare che il prodotto **5e** presenti un'asse di legame fermo anche a temperatura ambiente (energia di barriera superiore a 25 kcal/mol) e che il sistema può esistere solamente con una determinata configurazione specifica dell'asse. Infatti l'unico conformero determinato

per il prodotto in questione presenta il protone del gruppo chirale diretto verso l'azoto amminico. Il prodotto **5e** avrebbe quindi due elementi chirali stabili, il centro stereogenico e l'asse, anche a temperatura ambiente. Purtroppo il prodotto in questione è stato ottenuto come miscela racemica.

Prodotto 7e:

A questo stadio, al fine di ampliare lo scopo del nostro lavoro, abbiamo fatto reagire la maleimmide **5b** con l'indenone **2a** (Tabella 15).

Tabella 15: Prodotto **7e**.



Reazione	Cat.	Acido	Solvente	tempo (h)	T (°C)	Conversione% ^[a]	ee % ^[b]
1	1d	1c	Toluene	144	40	0	-
2	2d	1c	Toluene	144	40	0	-

[a]Determinata attraverso spettroscopia NMR. [b] Determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

La reazione è stata condotta in toluene a 40°C utilizzando le ammine **1d** e **2d** come catalizzatori e l'acido **1c** come additivo (Reazioni 1-2). Sfortunatamente in queste condizioni non si ha alcuna conversione dell'indenone di partenza e la reazione non procede. Questo può essere imputato, sia alla scarsa solubilità del naftolo **5b** in toluene che all'alto ingombro presente nei reattivi di partenza.

Sono comunque stati realizzati calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) sul prodotto **7e** e sono stati valutati i seguenti stati fondamentali: **GS1** a minore energia, dove il protone del centro chirale è diretto verso l'atomo di azoto legato in posizione 8 naftolica e **GS2** a energia superiore, in cui lo stesso protone è diretto verso il gruppo ossidrilico della parte naftolica (Figura 42). Anche in questo caso i due stati fondamentali si differenziano per il segno dell'angolo diedro assunto dall'asse.

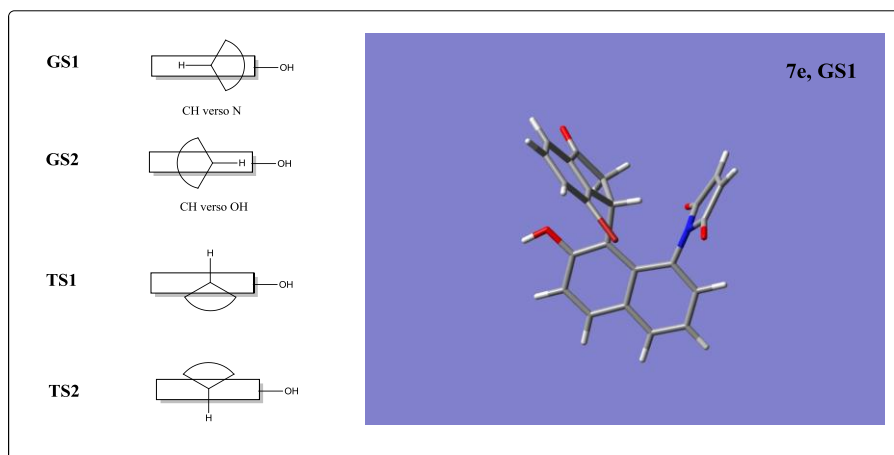


Figura 42: Schematizzazione degli stati fondamentali e di transizione valutati mediante calcolo per il prodotto **7e**. Rappresentazione tridimensionale della conformazione a minore energia (**GS1**).

Sono state quindi valutate le energie relative dei due possibili stati di transizione (**TS1** e **TS2**) e di **GS2** assegnando arbitrariamente valore 0.000 kcal/mol a quella dello stato fondamentale **GS1** a minore energia. Si sono così determinate le barriere rotazionali teoriche per entrambe le possibili rotazioni (senso orario o antiorario) e tramite l'equazione di Boltzmann è stato possibile valutare le popolazioni percentuali assunte dai due stati fondamentali (Tabella 16).

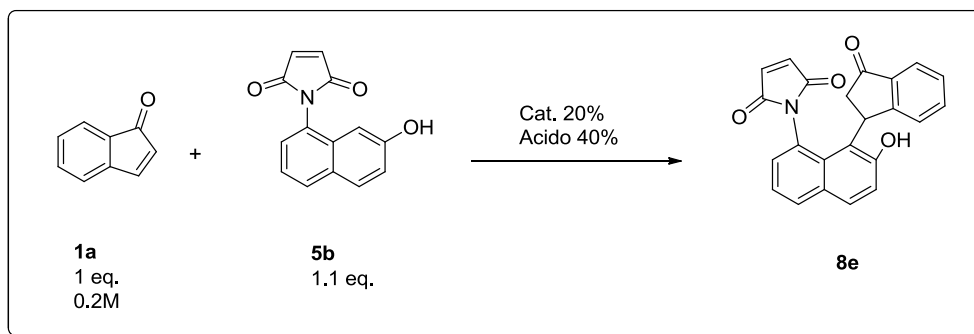
Tabella 16: Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) per **7e**.

Conformero	Energia relativa (kcal/mol)	Popolazione(%)
GS1	0.000	100
GS2	5.527	0
TS1	33.374	-
TS2	27.468	-

Prodotto 8e:

Visti i problemi, discussi in precedenza, di scarsa solubilità del naftolo **5b** in toluene e l'elevato ingombro presentato dal sistema maleimmidico, si è pensato di far reagire il naftolo in questione con l'indenone **1a** utilizzando DCM come mezzo di reazione. In questo solvente il naftolo **5b** presenta una buona solubilità e utilizzando un indenone meno ingombrato si è pensato di poter realizzare la reazione (Tabella 17).

Tabella 17: Prodotto **8e**.



Reazione	Cat.	Acido	Solvente	tempo (h)	T (°C)	Conversione% ^[a]	ee % ^[b]
1	1d	1c	DCM	108	40	0	-
2	2d	1c	DCM	108	40	0	-

[s] Determinata attraverso spettroscopia NMR. [b] Determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

Sfortunatamente anche in queste condizioni (Reazioni 1-2) non è stato possibile far reagire il naftolo **5b**; molto probabilmente questo è dovuto al grande ingombro sterico presentato dal sistema maleimmidico presente sul naftolo di partenza che impedisce allo stesso di attaccare lo ione imminio che si viene a realizzare nell'ambiente di reazione.

Anche in questo caso sono comunque stati realizzati calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) sul prodotto **8e** e sono stati valutati i seguenti stati fondamentali: **GS1** a minore energia, dove il protone del centro chirale è diretto verso l'atomo di azoto maleimmidico e **GS2** a energia superiore, in cui lo stesso protone è diretto verso il gruppo ossidrilico (Figura 43).

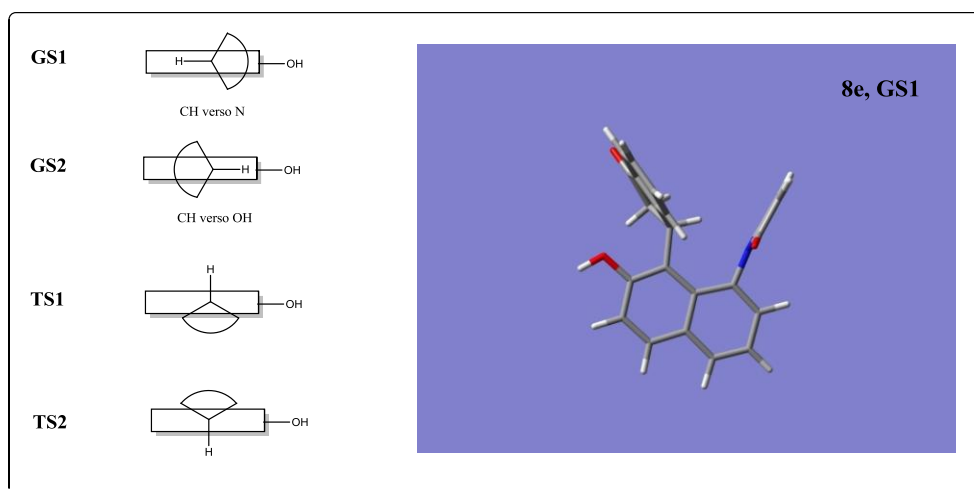


Figura 43: Schematizzazione degli stati fondamentali e di transizione valutati mediante calcolo per il prodotto **8e**. Rappresentazione tridimensionale della conformazione a minore energia (**GS1**).

Si sono quindi valutate le energie relative dei due possibili stati di transizione (**TS1** e **TS2**) e di **GS2** assegnando arbitrariamente valore 0.000 kcal/mol a quella dello stato fondamentale **GS1** a minore energia. Si sono così determinate le barriere rotazionali teoriche per entrambe le possibili rotazioni e le popolazioni percentuali assunte dai due stati fondamentali (Tabella 18).

Tabella 18: Calcoli DFT B3LYP/6-31G(d) per **8e**.

Conformero	Energia relativa (kcal/mol)	Popolazione(%)
GS1	0.000	100
GS2	4.648	0
TS1	31.816	-
TS2	19.005	-

STATO DI TRANSIZIONE

Si è osservato che la reazione in esame non procede quando viene fatto reagire un sistema naftolico che presenta il gruppo ossidrilico metilato (-OMe) con un chetone α,β -insaturo. La reazione è stata anche condotta in catalisi basica cercando di strappare il protone del gruppo ossidrilico al fine di aumentare la nucleofilicità del carbonio in α a quest'ultimo. Anche in questo caso la reazione non procede. Questo ci ha fatto supporre che il protone del gruppo ossidrilico è fondamentale per il procedere della reazione e che questo prende effettivamente parte alla formazione dello stato di transizione. Un ipotetico stato di transizione proposto per la reazione in esame è riportato in Figura 44.

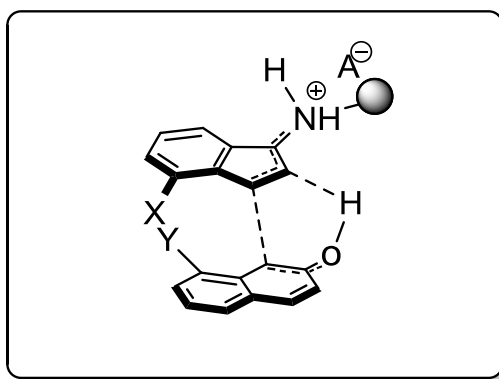


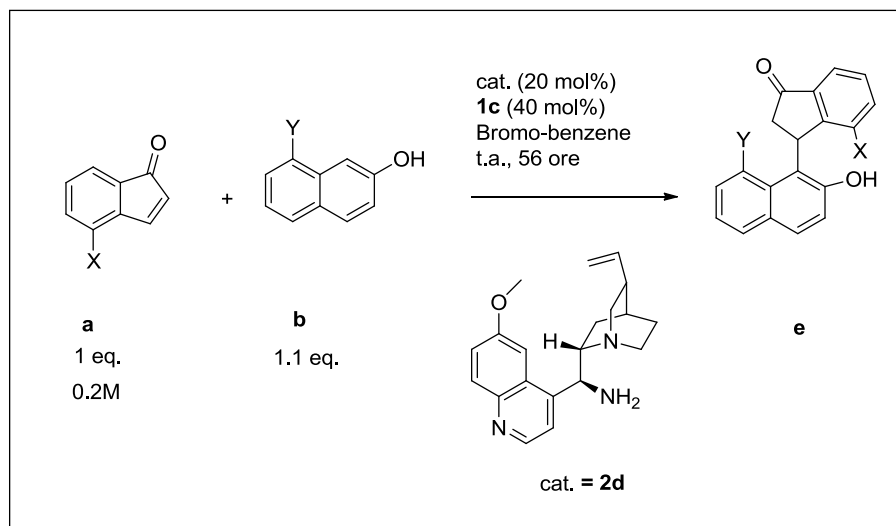
Figura 44: Stato di transizione proposto

E' plausibile pensare che lo ione imminio che si viene a formare durante il ciclo catalitico si dispone come riportato in Figura 44, cioè orientando il gruppo ingombrato derivante dal sistema amminico (rappresentato con una sfera) dalla parte opposta al sistema indenonico, ovvero nella zona dello spazio meno ingombrata. Sia nel sistema naftolico che nello ione imminio gli elettroni π che prendono parte alla reazione di β alchilazione si trovano in orbitali di tipo "p" disposti perpendicolarmente al piano delle molecole. E' quindi possibile ipotizzare che il naftolo e lo ione imminio approcino in maniera facciale, in modo da dirigere il protone del gruppo ossidrilico sul carbonio α dell'insaturazione e il carbonio nucleofilo del naftolo in direzione del carbonio β dell'insaturazione formando quindi l'asse della molecola. Precedenti studi²⁵ realizzati sul prodotto **9e** hanno evidenziato che l'attacco del naftolo avviene preferenzialmente da "sotto" rispetto al piano dello ione imminio, andando così a generare un arricchimento relativo nella configurazione assoluta dello stereocentro che si viene a formare (*S*). E' quindi plausibile pensare che anche per i prodotti studiati in questo lavoro l'attacco del nucleofilo avviene nella stessa maniera e da ciò è quindi possibile risalire alla configurazione assoluta dello stereocentro che si viene a formare (dipende dalla priorità relativa dei gruppi legati al carbonio asimmetrico) e di conseguenza, conoscendo la natura tridimensionale del conformero maggioritario, anche dell'asse chirale (quando presente). Ad esempio per il prodotto **2e**, visto quanto detto, è possibile stabilire che l'isomero maggioritario presenta: l'asse stereogenico con configurazione assoluta R mentre l'asse chirale di tipo P.

CONCLUSIONI

I test condotti fino a questo punto hanno mostrato che i migliori risultati, sia in termini di conversione dell'indenone di partenza (reagente limitante) che di eccesso enantiomerico, si sono ottenuti conducendo la reazione per 56 ore a temperatura ambiente in bromobenzene come solvente. Il sale catalitico utilizzato viene realizzato mescolando in opportune proporzioni l'ammina **2d** e l'additivo acido **1c** (Tabella 19).

Tabella 19: Condizioni ottimali di reazione.



Reazione	Prodotto	X	Y	Resa% ^[a]	Conversione% ^[b]	r.c. ^[c]	ee % ^[d]
1	1e	H	NHboc	48	95	91 : 9	84
2	2e	Br	NHboc	n.d.	71	Unico	82
3	3e	Br	NHCbz	30	76	Unico	67
4	4e	Me	NHBoc	43	95	Unico	68
5	6e	Br	H	62	98	84 : 16	88

[a]Determinata per pesata dopo purificazione mediante colonna cromatografica. [b]Determinata attraverso spettroscopia NMR. [c]Rapporto conformazionale determinato mediante spettroscopia NMR [d]

Determinato mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

BIBLIOGRAFIA

¹ W. T. Kelvin, *Baltimore Lecture on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, C. J. Clay, London, **1904**.

² L. Pasteur, *La dissymétrie moléculaire, Œuvres de Pasteur, Vol.1*, Masson, Paris, **1922**, 21.

³ J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, J. Wiley: New York, **1995**.

⁴ R. Noyori, Synthesizing our Future. *Nature Chemistry* **2009**, *1*, 5-6.

⁵ Gerhard Bringmann, Anne J. Mortimer, Paul A. Keller, Mary J. Gresser, James Garner and Matthias Breuning; Atroposelective synthesis of axially chiral biaryl compounds, *Angewandte*, **2005**, *44*, 5384-5427 .

⁶ B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

⁷ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

⁸ a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, 29 July, **1971**; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, German Patent DE 2014757, 7 October, **1971**; c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497; d) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

⁹ a) Agami, C.; Meyneir, F.; Puchot, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031; b) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, *111*, 2353; c) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1287; d) Corey, E. J.; Bo, Y.; Busch-Petersen, *J. J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *120*, 13000; e) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414; f) Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491; g) Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C.; Wnag, X.-C.; Tang, M.-W.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5943; h) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806; i) Denmark, S. E.; Wu, Z.

- Synlett* **1999**, 847; j) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *120*, 10219.
- ¹⁰ P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis. Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH.
- ¹¹ J. Vesely, I. Ibrahim, G. Zhao, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778-781.
- ¹² Per maggiori informazioni sulle reazioni di TADDOL, BINOL, tiourea e derivati si veda: T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010.
- ¹³ Organocatalytic Asymmetric Wittig Reactions: Generation of Enantioenriched Axially Chiral Olefins Breaking a Symmetry Plane: L. Gramigna, S. Duce, G. Filippini, M. Fochi, M. C. Franchini, L. Bernardi, *SYNLETT*, **2011**, 2745.
- ¹⁴ N. T. McDougal, W. L. Trevellini, S. A. Rodgen, L. T. Kliman, S. E. Schaus. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1231.
- ¹⁵ Per maggiori informazioni sulle reazioni degli acidi fosforici, si veda: T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.
- ¹⁶ M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2-17.
- ¹⁷ B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819-824.
- ¹⁸ a) A. Bassan, W. Zou, E. Reyes, F. Himo, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028; b) S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288; c) S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074.
- ¹⁹ a) Y. Xu, W. Zou, H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 418; b) Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 460.

- ²⁰ K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10504.
- ²¹ H. Kim, C. Yen, P. Preston, *J. Chin. Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239.
- ²² N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368-13369.
- ²³ S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193-4195.
- ²⁴ N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368-13369.
- ²⁵ E. Paradisi, P. Righi, A. Mazzanti, S. Ranieri, G. Bencivenni, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11178-11180.
- ²⁶ Huicai Huang, Wenbin Wu, Kailong Zhu, Juan Hu, Jinxing Ye, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3838-3841.
- ²⁷ Ying-Quan Yang, Gang Zhao, *Chem. Eur. J.* **2013**, *14*, 10888-10891.
- ²⁸ D. X. Hu, P. Grice, S. V. Ley, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5198-5202.

PARTE SPERIMENTALE

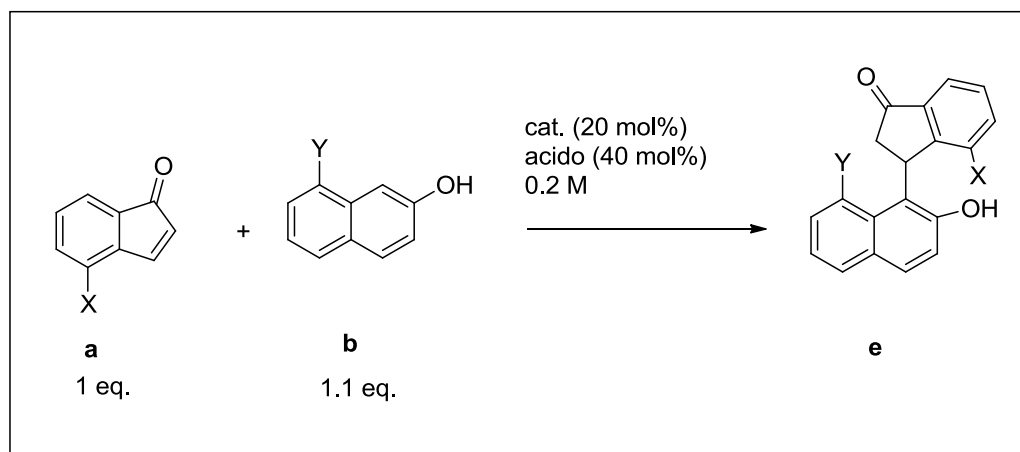
Procedure generali e materiali:

Gli spettri ^1H , ^{13}C -NMR sono stati effettuati mediante spettrometro Varian AS 300 MHz, 400 MHz o 600 MHz. Gli spettri ^{13}C -NMR sono stati acquisiti disaccoppiati al protone. Le molteplicità al carbonio sono determinate tramite esperimenti DEPT. I chemical shift sono dati in δ (ppm) rispetto al TMS e le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Le seguenti abbreviazioni sono utilizzate per indicare le molteplicità: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; q, quartetto; m, multipletto; bs, broad signal. I calcoli computazionali sono stati realizzati con software Gaussian-09. L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite TLC, utilizzando piastre di gel silice supportato su plastica Kieselgel. Le purificazioni finali sono state effettuate per cromatografia flash su colonna con fase fissa silice Kieselgel (4.0 μm – 6.3 μm ; Fluka). Gli eccessi enantiomerici (ee) dei prodotti sono stati determinati via HPLC a fase stazionaria chirale [Chiralcel AD-H (0.46cm \varnothing x 25cm), Lux-Cellulose2], usando un detector a serie di fotodiodi operante nell'UV a 214 e a 254 nm, comparando i picchi cromatografici con determinazioni effettuate su miscele racemiche. L'eluente utilizzato è composto da isopropanolo/n-esano ed è risultato efficace per tutti i prodotti sintetizzati. Gli spettri dei prodotti sono stati confrontati con il campione racemo, preparato unendo i due enantiomeri ottenuti effettuando separatamente le reazioni con i due pseudoenantiomeri del catalizzatore. Dove possibile, sono stati utilizzati solventi tecnici e reagenti reperibili commercialmente senza ulteriore purificazione, o presenti nel laboratorio in cui ho svolto il lavoro di tirocinio.

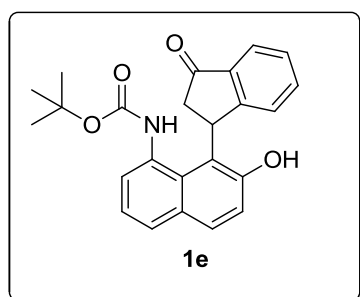
Procedura generale per la reazione di Friedel-Crafts asimmetrica organocatalizzata di indenoni:

I test organocatalitici sono stati generalmente realizzati nelle condizioni riportate nello Schema 18. In un vial di vetro da 1.5 mL, munito di tappo a vite e agitatore magnetico, viene preparato il sale catalitico, mescolando a temperatura ambiente per 10 minuti opportune quantità di ammina primaria (**d**) e acido (**c**) nel solvente di reazione. Al sale catalitico viene aggiunto un equivalente di indenone (**a**), sempre a temperatura ambiente e si lascia mescolare per 10 minuti al fine di generare la massima concentrazione di ione imminio (specie attiva). Infine viene aggiunto un leggero eccesso (1.1 eq.) di naftolo (**b**)

e si pone il sistema nelle condizioni di temperatura prescelte per il tempo prestabilito. La miscela di reazione è poi diluita con acetone e lavata attraverso un plug di silice, con miscela eluente 1:1 CH₂Cl₂:Acetone. Il solvente è rimosso al rotavapor e, dopo analisi all’NMR del grezzo, il prodotto è isolato e purificato mediante cromatografia flash, con miscela eluente 60:40 n-esano:etil acetato.

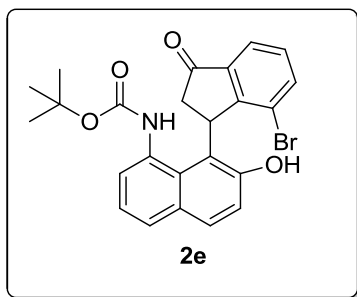


Schema 18: Generali condizioni di reazione



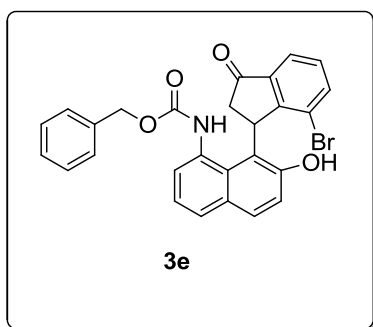
tert-butil (7-idrossi-8-(3-osso-2,3-diidro-1H-inden-1-il)naftalen-1-il)carbammato (Tabella 3)

La reazione ottimizzata è stata effettuata utilizzando il sale catalitico composto da **2d** (20% mol) e **1c** (40%), in soluzione di bromo-benzene a 0.2M. Successivamente, seguendo la procedura generale, si aggiungono 0.2 mmol di indenone **1a**, 0.22 mmol di naftolo **1b**. Si è lasciato reagire 56 h a temperatura ambiente e dopodiché si è proceduto al work up come da procedura generale. Il prodotto è stato ottenuto con resa pari al 48% ed *ee* 84%. Analisi HPLC effettuata con colonna chirale Chiralcel AD-H: 90/10 n-esano/*i*-PrOH; flusso 0.900 mL/min; $\lambda_1 = 214,8$ nm, $\lambda_2 = 254,1$ nm; $\tau_{\text{mag}} = 23.3$ min, $\tau_{\text{min}} = 37.4$ min. ¹H NMR (C₂D₂Cl₄): 91:9 miscela di diastereoisomeri conformazionali, A (maggioritario) e B (minoritario); δ (ppm) 1.40 (s, 9H_A), 2.93 (dd, $J = 10.2, 7.3$ Hz, 2H_B), 3.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H_A), 5.69-5.77 (m, 1H_B), 5.91 (s, 1H_A), 6.18 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H_A), 6.60 (bs, 1H_A), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H_A), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H_A), 7.22-7.51 (m, 4H_A + xH_B), 7.60-7.80 (m, 3H_A + xH_B).



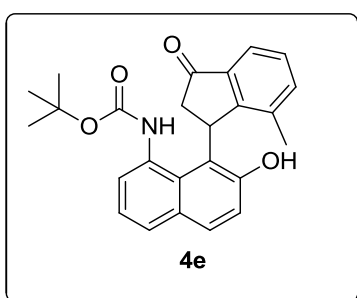
tert-butyl (8-(7-bromo-3-osso-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-7-idrossinaftalen-1-il)carbammato (Tabella 7)

La reazione ottimizzata è stata effettuata utilizzando il sale catalitico composto da **2d** (20% mol) e **1c** (40%), in soluzione di bromo-benzene a 0.2M. Successivamente, seguendo la procedura generale, si aggiungono 0.2 mmol di indenone **2a**, 0.22 mmol di naftolo **1b**. Si è lasciato reagire 56 h a temperatura ambiente e dopodiché si è proceduto al work up come da procedura generale. Il prodotto è stato ottenuto con un *ee* del 82%. Analisi HPLC effettuata con colonna chirale Chiralcel AD-H: 90/10 n-esano/i-PrOH; flusso 0.750 mL/min; $\lambda_1 = 214,8$ nm, $\lambda_2 = 254,1$ nm; $\tau_{\text{mag}} = 36.1$ min, $\tau_{\text{min}} = 27.0$ min. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ (ppm) 1.46 (s, 9H), 2.91 (dd, $J = 19.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 19.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.11-6.21 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.68-7.80 (m, 4H), 9.14-9.22 (bs, 1H), 9.49 (s, 1H).



benzil (8-(7-bromo-3-osso-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-7-idrossinaftalen-1-il)carbammato (Tabella 9)

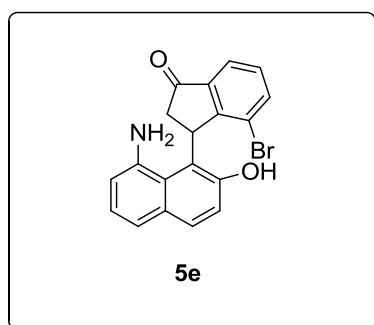
La reazione ottimizzata è stata effettuata utilizzando il sale catalitico composto da **2d** (20% mol) e **1c** (40%), in soluzione di bromo-benzene a 0.2M. Successivamente, seguendo la procedura generale, si aggiungono 0.2 mmol di indenone **2a**, 0.22 mmol di naftolo **2b**. Si è lasciato reagire 56 h a temperatura ambiente e dopodiché si è proceduto al work up come da procedura generale. Il prodotto è stato ottenuto con resa pari al 30% ed *ee* 67%.. Analisi HPLC effettuata con colonna chirale Chiralcel AD-H: 90/10 n-esano/i-PrOH; flusso 0.900 mL/min; $\lambda_1 = 214,8$ nm, $\lambda_2 = 254,1$ nm; $\tau_{\text{mag}} = 70.6$ min, $\tau_{\text{min}} = 109.7$ min. ^1H NMR (DMSO-*d*6): δ (ppm) 0.90 (s, 2H), 2.78-2.91 (m, 1H), 2.98-3.15 (m, 1H), 5.96-6.10 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.20-7.46 (m, 8H), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.73-7.80 (m, 2H), 9.51 (s, 1H), 9.60 (bs, 1H).



tert-butyl (7-idrossi-8-(7-metil-3-osso-2,3-diidro-1H-inden-1-il)naftalen-1-il)carbammato (Tabella 11)

La reazione ottimizzata è stata effettuata utilizzando il sale catalitico composto da **2d** (20% mol) e **1c** (40%), in soluzione di bromo-benzene a 0.2M. Successivamente,

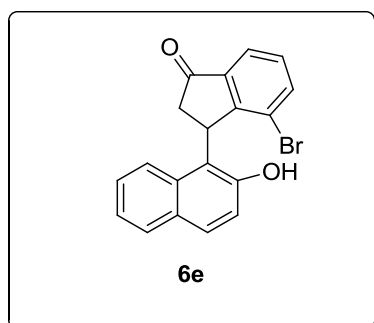
seguendo la procedura generale, si aggiungono 0.2 mmol di indenone **3a**, 0.22 mmol di naftolo **1b**. Si è lasciato reagire 56 h a temperatura ambiente e dopodiché si è proceduto al work up come da procedura generale. Il prodotto è stato ottenuto con resa pari al 43% ed *ee* 68%. Analisi HPLC effettuata con colonna chirale Lux-Cellulose2: 80/20 n-esano/*i*-PrOH; flusso 0.750 mL/min; $\lambda_1 = 214,8$ nm, $\lambda_2 = 254,1$ nm; $\tau_{\text{mag}} = 21.6$ min, $\tau_{\text{min}} = 13.5$ min. $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 1.49 (s, 3H), 3.07 (dd, $J = 19.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.15-3.28 (m, 1H), 5.92 (bs, 1H), 6.08 (dd, $J = 8.0, 3.6$ Hz, 1H), 6.63 (bs, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.73 (m, 1H).



3-(8-ammino-2-idrossinaftalen-1-il)-4-bromo-2,3-diidro-1H-inden-1-one (Tabella 13)

La reazione è stata effettuata utilizzando il sale catalitico composto da **2d** (20% mol) e **1c** (40%), in soluzione di toluene a 0.2M. Successivamente, seguendo la procedura generale, si aggiungono 0.2 mmol di indenone **2a**, 0.22 mmol di naftolo **3b**. Si è lasciato reagire 96 h a 40°C e

dopodiché si è proceduto al work up come da procedura generale. Il prodotto è stato ottenuto come miscela racemica. Analisi HPLC effettuata con colonna chirale Chiralcel AD-H: 60/40 n-esano/*i*-PrOH; flusso 0.750 mL/min; $\lambda_1 = 214,8$ nm, $\lambda_2 = 254,1$ nm; $\tau_1 = 22.5$ min, $\tau_2 = 33.6$ min. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2.50 (dd, $J = 18.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 18.2, 7.0$ Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 6.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 6.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.5$ Hz), 7.57 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 9.43 (s, 1H).



4-bromo-3-(2-idrossinaftalen-1-il)-2,3-diidro-1H-inden-1-one (Tabella 5)

La reazione ottimizzata è stata effettuata utilizzando il sale catalitico composto da **2d** (20% mol) e **1c** (40%), in soluzione di bromo-benzene a 0.2M. Successivamente, seguendo la procedura generale, si aggiungono 0.2 mmol di indenone **2a**, 0.22 mmol di naftolo **4b**. Si è lasciato reagire 56h a temperatura ambiente e dopodiché si è proceduto al work up come da procedura generale. Il prodotto è stato ottenuto con resa pari al 62% ed *ee* 88%.. Analisi

HPLC effettuata con colonna chirale Chiralcel AD-H: 90/10 n-esano/i-PrOH; flusso 0.750 mL/min; $\lambda_1 = 214,8$ nm, $\lambda_2 = 254,1$ nm; $\tau_{\text{mag}} = 14.7$ min, $\tau_{\text{min}} = 19.3$ min. ^1H NMR (DMSO-*d*₆): 86:14 miscela di diastereoisomeri conformazionali, A (maggioritario) e B (minoritario); δ (ppm) 2.67 (dd, $J = 18.8, 2.6$ Hz, 1H_A), 3.17-3.35 (m, 1H_A), 5.46-5.57 (m, 1H_A), 5.70-5.77 (m, 1H_B), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H_A), 7.27-7.46 (m, 2H_A + xH_B), 7.52-7.74 (m, 1H_A), 7.68-7.96 (m, 4H_A + xH_B), 8.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H_A), 9.46 (s, 1H_A).

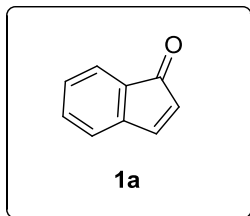
Sintesi generale indenoni:

1) **Bromurazione radicalica:** In un pallone a tre colli da 100 mL, posto sotto atmosfera di azoto, viene realizzata una soluzione del relativo indanone di partenza (10 mmol, 1 eq.) in tetracloruro di carbonio (16 mL). Alla soluzione sotto agitazione magnetica si aggiungono poi NBS (10 mmol, 1 eq.) e AIBN (1mmol, 0.1 eq.). La soluzione realizzata è posta per 5 ore a riflusso sotto azoto in un bagno ad olio predisposto alla temperatura di 85°C. Trascorso questo lasso tempo, la soluzione viene raffreddata e il sistema viene filtrato per rimuovere la succinimide (solido bianco) che si viene a generare durante la reazione. Il solvente viene eliminato dal filtrato mediante rotavapor. Generalmente il bromo chetone realizzato è praticamente puro e non necessita successivi passaggi di purificazione.¹

2) **Eliminazione:** Il bromo chetone ottenuto (10 mmol), viene posto in un pallone da 50 mL e sciolto in un'opportuna quantità di etere etilico (20 mL, 0.5M) sotto agitazione magnetica. Il pallone viene posto in un bagno a ghiaccio. Alla soluzione realizzata viene aggiunto, gocci a gocci, un eccesso di trietilammina (30 mmol, $\rho = 0.727$ g/mL, 4.4 mL, 3 eq.). La soluzione viene quindi lasciata a 0°C sotto agitazione per un 1 ora. Dopo questo tempo la reazione viene spenta con acqua fredda (20 mL). La fase organica viene separata in un imbuto separatore e successivamente lavata bene con acqua (20 mL), brine (20 mL). La frazione organica viene quindi anidrificata con MgSO₄ e concentrata al rotavapor. La purezza dell'indenone realizzato viene controllata tramite ^1H -NMR, se necessario questo può essere purificato con cromatografia flash, utilizzando come eluente una miscela esano:etil acetato (80:20).²

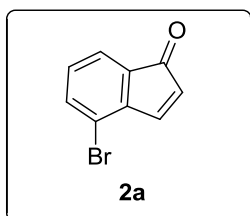
¹ L. Minuti, A. Taticchi, E. Gacs-Baitz and A. Marrocchi, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 8953

² E. Zimmerman and V. Suryanarayan, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4091.



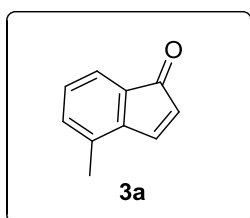
1H-inden-1-one

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 5.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 6.9$ Hz), 7.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).



4-Bromo-1H-inden-1-one

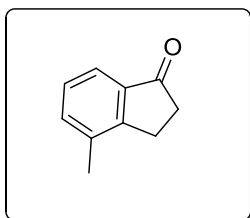
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 6.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.14, 0.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 6.1, 0.9$ Hz, 1H).



4-Metil-1H-inden-1-one

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 2.31 (s, 3H), 5.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H) 7.70 (dd, $J = 6.0, 0.8$ Hz, 1H)

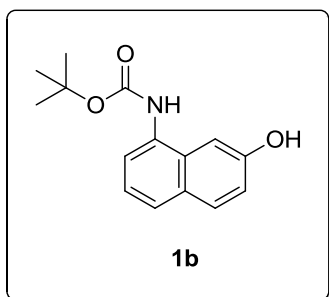
Sintesi del 4-metil-2,3-diidro-1H-inden-1-one:



In un pallone da 100 mL viene realizzata una soluzione di α -bromo-*o*-xilene (40 mmol, $\rho = 1.38$ g/mL, 5.36 mL, 1 eq.), dietilmalonato (51 mmol, $\rho = 1.05$ g/mL, 8.2 mL, 1.3 eq.) e ADOGEN 464 (0.15 g, $\rho = 0.898$ g/mL, 0.167 mL) in DCM (30 mL). La soluzione viene mantenuta tappata sotto agitazione magnetica. Si è quindi aggiunto lentamente, mantenendo il sistema sotto agitazione, una soluzione di NaOH (8.24 g) in acqua (15 mL). Dopo 30 minuti, quando la reazione esotermica è terminata, si aggiungono al sistema 15mL di acqua. Si lascia agitare il sistema così realizzato per un'intera notte. Le due fasi vengono separate mediante imbuto separatore e la frazione acquosa viene acidificata con una soluzione di acido cloridrico concentrato controllando il pH mediante l'utilizzo di una cartina tornasole. Vengono realizzate tre estrazioni con etere (25 mL ciascuna) della fase acquosa. La frazione organica viene quindi anidrificata con MgSO_4 e concentrata al rotavapor. Il solido ottenuto (diacido) viene posto in un pallone da 50 mL e sciolto con 15 mL di DMSO. La soluzione realizzata viene trattata a riflusso per 3 ore ponendo il pallone in un bagno ad olio predisposto alla temperatura di 190°C. Trascorso questo lasso tempo, la soluzione

viene raffreddata e diluita con 100 mL di acqua. Mediante un imbuto separatore vengono realizzate 3 estrazioni con etere etilico (30 mL ciascuna) sulla fase acquosa. La frazione organica viene quindi anidrificata con MgSO_4 e concentrata al rotavapor. Il monoacido ottenuto (35 mmol) viene posto in un pallone da 100mL con PPA (35 g) a 90°C sotto agitazione magnetica per un'ora. La sospensione ottenuta viene raffreddata e estratta con etere etilico (3 estrazioni, 30 mL ciascuna). La frazione organica è stata anidrificata con MgSO_4 e concentrata al rotavapor. Una frazione del solido ottenuto (circa un quarto) è stata purificata tramite cromatografia flash, utilizzando come eluente una miscela esano:etili acetato (80:20) per ottenere il prodotto (indanone) puro. $\text{PM} = 146.19 \text{ g/mol}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 2.37 (s, 3H), 2.69-2.73 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 5.46 \text{ Hz}$, 2H), 7.30 (t, $J = 7.50 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 7.20 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 7.57 \text{ Hz}$, 1H).^{3,4}

Sintesi tert-butil (7-idrossinaftalen-1-il)carbammato:



In un apposito contenitore di vetro munito di tappo a vite vengono sciolti con l'ausilio di un agitatore magnetico lo 8-ammino-2-naftolo (4 mmol, 1 eq.) e la Boc_2O (4.04 mmol, 1.01 eq.) in THF anidro (10 mL). Il sistema viene posto sotto atmosfera di azoto e chiuso mediante tappo a vite. La soluzione così realizzata è posta in un bagno ad olio alla

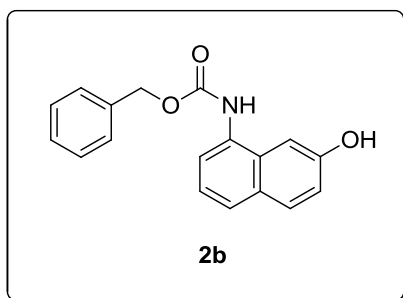
temperatura di 40°C per 4 giorni. Dopo questo lasso di tempo, si raffredda la soluzione e si elimina il solvente mediante rotavapor. Il solido ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash, utilizzando come eluente una miscela esano:etil acetato (70:30) per ottenere il prodotto (**1b**) puro. $\text{PM} = 259 \text{ g/mol}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1.56 (s, 9H), 6.12 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.7, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H).⁵

³ X. Zhang, Fu-Lian Hsu et al, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3014-3024

⁴ R. G. Harvey, C. Cortez, S. A. Jacobs, *J. Org. Chem.* **1982**, *Vol. 47*, No. 11, 2120-2125.

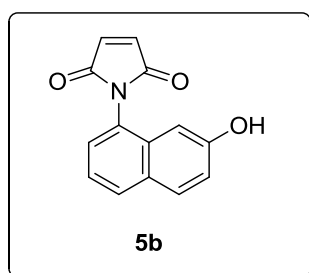
⁵ S. Kumar, D. Hernandez, B. Hoa, Y. Lee, J. S. Yang, A. McCurdy, *J. Org. Lett.* **2008**, *17*, 3761-3764

Sintesi benzil (7-idrossinaftalen-1-il)carbammato:



In un pallone da 100 mL vengono sciolti lo 8-ammino-2-naftolo (5 mmol, 1 eq.) e il bicarbonato di sodio (5 mmol, 1 eq.) in una miscela acqua : THF 1:1 (25 mL). A questa soluzione, mantenuta sotto agitazione, viene aggiunto goccia a goccia il *benzil*-cloroformiato (6 mmol, 1.2 eq.). Il sistema viene quindi lasciato sotto agitazione per una notte. Il grezzo di reazione viene posto in un imbuto separatore aggiungendo goccia a goccia una soluzione acquosa di HCl 2N, monitorando con una cartina tornasole fino a ottenere pH acido. Vengono realizzate tre estrazioni con etere etilico (15 mL ciascuna) sulla fase acquosa. La frazione organica viene quindi anidrificata con MgSO₄ e concentrata al rotavapor. Il solido ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash, utilizzando come eluente, inizialmente una miscela esano:etil acetato (90:10) e poi solo etil acetato, per ottenere il prodotto (**2b**) puro. PM = 293.32 g/mol. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) : δ (ppm) 5.21 (s, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.34-7.52 (m, 5H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 9.45 (bs, 1H), 9.80 (s, 1H).⁶

Sintesi 1-(7-idrossinaftalen-1-il)-1H-pirrolo-2,5-dione:

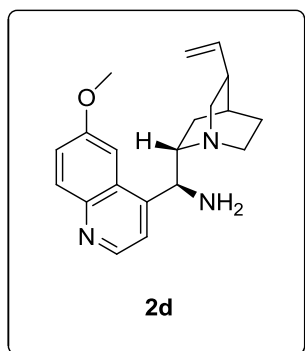


In un pallone da 100 mL vengono sciolti lo 8-ammino-2-naftolo (4 mmol, 1 eq.) a l'anidride maleica (4 mmol, 1 eq.) in etere etilico (10 mL). Il pallone viene tappato e la soluzione viene lasciata agitare per tutta la notte. Il solido ottenuto (intermedio) viene quindi filtrato su buckner e lavato con etere etilico. Si asciuga bene il solido mediante l'utilizzo di carta da filtro e lo si dispone in un pallone da 50 mL con toluene (5 mL), DMSO (0.8 mL) e acido solforico concentrato (0.07 mL). Il pallone è quindi posto in un bagno ad olio e lasciato a riflusso per 4 ore. Trascorso questo lasso di tempo, si tira a secco il toluene e si aggiungono 15 mL di acqua distillata sempre nello stesso pallone e si lascia agitare una notte. La soluzione acquosa ottenuta è stata quindi estratta con DCM (3 estrazioni da 15 mL). La frazione organica viene quindi anidrificata con MgSO₄ e concentrata al rotavapor. Il

⁶ T. Kolasa, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 4978-4984

solido ottenuto (**5b**) presenta un ottimo grado di purezza (controllato mediante $^1\text{H-NMR}$) e non necessita di ulteriori purificazioni. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 6.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.75-7.88 (m, 3H).⁷

Sintesi 9-ammino-9-deossi-epi-chinidina:

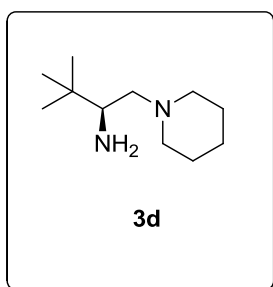


In un pallone a tre colli da 100 mL posto in bagno di ghiaccio e in atmosfera di azoto si pone la chinidina (9.0 mmol, 1 eq) in THF anidro (45 mL) e si lascia in agitazione fino al completo scioglimento del solido. Alla soluzione in agitazione si aggiungono poi DIAD (10.8 mmol, 1.2 eq) e trifenilfosfina (1.8 mmol, 1.2 eq). Dopo 5 minuti si aggiunge DPPA (9.0 mmol, 1 eq) goccia a goccia con una siringa. La soluzione è posta in agitazione per 4 ore a temperatura ambiente, dopo le quali si scalda a 45°C per 2 ore. Trascorse le 2 ore si aggiunge trifenilfosfina (1.8 mmol, 1.2 eq) in una porzione e la soluzione è lasciata in agitazione fino al termine dello sviluppo di gas (per almeno 2 ore). Successivamente si aggiungono 2 mL di acqua e si lascia in agitazione per la notte a temperatura ambiente. La miscela reazione è poi concentrata al rotavapor e il residuo è sciolto in 30 mL di CH_2Cl_2 . Si aggiungono 20 mL di una soluzione di HCl 3M a 0°C e si lascia in agitazione per altri 15 minuti a temperatura ambiente. La miscela è poi trasferita in un imbuto separatore e agitata vigorosamente: la frazione acquosa raccolta è poi estratta con CH_2Cl_2 (2X20 mL), quindi si raccoglie la frazione organica che è poi concentrata al rotavapor. Il solido giallo risultante è ricristallizzato da EtOAc e MeOH ottenendo un solido bianco che è 9-epi- $\text{NH}_2\text{-QD}\cdot\text{HCl}$. Il solido è posto in un imbuto separatore, sciolto in CH_2Cl_2 e lavato con una soluzione di NH_4OH . La fase acquosa è nuovamente estratta con 20 mL di CH_2Cl_2 e le fasi organiche raccolte sono anidificate con MgSO_4 , filtrate e concentrate al rotavapor. PM=324 g/mol. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 8.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.92-5.85 (ddd, $J = 17.1, 10.6, 6.5$ Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 2H), 4.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.12-2.90 (m, 5H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.15 (bs, 2H), 1.63-1.55 (m, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.00-0.88 (m, 1H).⁸

⁷ International Patent, WO 98/54134, 3 Dicembre 1998.

⁸ a) S. H. McCooney, S. Cannon, *Organic Letters*, **2007**, 9, 4, 599-602; b) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Organic Letters*, **2005**, 7, 10, 1967-1969.

Sintesi (S)-3,3-dimetil-1-(piperidin-1-il)butan-2-ammina:



1) Protezione: In un pallone da 100 mL, provvisto di ancorotta magnetica, viene sciolta la *tert*-leucina (10 mmoli) in una miscela di acqua : THF 4:1 (20 mL : 5mL). Il pallone viene quindi posto in un bagno di ghiaccio. Successivamente viene aggiunto alla miscela in agitazione il carbonato di sodio (20 mmol) e la Boc₂O (15 mmol). Si lascia agitare per 15 minuti e si porta il pallone a temperatura ambiente lasciando agitare per una notte. La soluzione ottenuta viene acidificata con HCl acquoso 2N fino a pH=2 (controllo con cartina tornasole). La miscela è estratta con etil acetato (30 mL x 3), lavata con brine (30 mL) e essiccata con MgSO₄. Per concentrazione della fase organica si ottiene l'intermedio protetto.

2) Sostituzione nucleofila: L'amminoacido protetto (8 mmol) viene posto in un pallone da 100 mL e sciolto in 12 mL di DCM anidro a 0°C mediante agitazione magnetica. A questa soluzione viene aggiunta la DCC (8.4 mmol) precedentemente sciolta in DCM (8 mL). Il sistema viene lasciato sotto agitazione per 30 minuti. A questo punto viene aggiunta goccia a goccia la piperidina (8 mmol) precedente sciolta in DCM (8 mL). Si porta il sistema a temperatura ambiente e si lascia agitare per 12 ore. Il solido bianco ottenuto viene filtrato e lavato con DCM (8 mL x 2). Le parti organiche vengono combinate e lavate in un imbuto separatore con HCl acquoso 2% (4 mL), NaHCO₃ acquoso 4% (1 mL) e brine (4 mL). La frazione organica viene anidrificata con magnesio solfato e tirata a secco al rotavapor. Il prodotto è stato isolato e purificato mediante cromatografia flash, con miscela eluente 80:20 n-esano:etil acetato.

3) Deprotezione: L'intermedio ottenuto (4 mmol) viene disciolta in un pallone da 50 mL in una miscela DCM : TFA 4 : 1 (10 mL). La soluzione è stata tappata e lasciata sotto agitazione per una notte. Il solvente è stato rimosso al rotavapor e il solido ottenuto è stato disciolto in DCM (15 mL). La miscela organica è stata quindi lavata con una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (2 x 10 mL). La frazione organica viene anidrificata con magnesio solfato e tirata a secco al rotavapor. Il solido ottenuto (prodotto) non necessita di ulteriori purificazioni.

4) Riduzione: L'ammina-ammide risultante (4 mmol) è stata sciolta in THF anidro (15 mL) in un pallone a tre colli da 50 mL posto sotto atmosfera di azoto. Il pallone viene quindi posto in un bagno di ghiaccio e il sistema viene mantenuto sotto agitazione. A questo punto è stata aggiunta, goccia a goccia mediante l'ausilio di una siringa, una

soluzione di LiAlH_4 1M in THF (12 mL). La soluzione è stata fatta agitare a 0°C per 1 ora. La miscela è stata scaldata a temperatura ambiente e lasciata sotto agitazione per una notte. L'eccesso di litio alluminio idruro è stato spento con l'aggiunta in sequenza di acqua (1 mL), NaOH 15% (1 mL) e acqua (4 mL). Il solido ottenuto (sali di alluminio) è stato filtrato via e lavato con dietil etere; il filtrato è stato quindi anidrificato con magnesio solfato. Il solvente è stato rimosso al rotavapor e il solido ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash, utilizzando come eluente, inizialmente una miscela esano:etil acetato (50:50) e poi MeOH/DCM/TEA (1 : 8 : 0.01) , per ottenere il prodotto (**3d**) puro. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 2.66 (dd, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 12.3$ HZ, 4H), 2.28 (dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz, 3H), 2.13 (dd, $J = 12.1, 11.2$ Hz, 1H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.44-1.42 (m, 2H), 0.90 (s, 9H).⁹

⁹ Y. Gao, Q. Ren, L. Wang, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13068-13071.